

Biorhythmische Untersuchung
der Immunglobuline IgG, IgA und IgM
im Serum und Speichel von Patienten
mit rezidivierender benigner Aphthosis
und Morbus Behçet, sowie einem Normalkollektiv

Diss. Erlangen 1983

von

Magnus-Thomas Gräber

aus

Heidenheim a. d. Brenz



Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

Biorhythmische Untersuchung
der Immunglobuline IgG, IgA und IgM
im Serum und Speichel von Patienten
mit rezidivierender benigner Aphthosis
und Morbus Behçet, sowie einem Normalkollektiv

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Magnus-Thomas Gräßer
aus
Heidenheim a. d. Brenz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.1983

Inhalt

1. Einleitung
2. Die Immunglobuline
 - 2.1. Allgemeine Aspekte
 - 2.1.1. Leichte Ketten
 - 2.1.2. Schwere Ketten
 - 2.2. Die Immunglobulinklassen im Einzelnen
 - 2.2.1. Immunglobulin G
 - 2.2.2. Immunglobulin A
 - 2.2.3. Immunglobulin M
 - 2.2.4. Immunglobulin E
 - 2.2.5. Immunglobulin D
3. Zum Krankheitsbild der chronisch rezidivierenden Aphthosis
 - 3.1. Klinisches Bild
 - 3.2. Häufigkeit
 - 3.3. Ätiologie
 - 3.4. HLA-Typisierung
 - 3.6. Differentialdiagnose
4. Zum Krankheitsbild der malignen Aphthosis (Morbus Behçet)
 - 4.1. Zur Ätiologie des Morbus Behçet
 - 4.2. Histologie
 - 4.3. HLA-Typisierung
 - 4.4. Häufigkeit
 - 4.5. Laboratoriumsdiagnostik
5. Material und Methoden
 - 5.2. Patienten- und Kontrollkollektive
 - 5.3. Methoden
 - 5.3.1. Probenentnahme
 - 5.3.2. Blutentnahme und Herstellung des Serums
 - 5.3.3. Gewinnung und Aufbereitung der Speichelproben
 - 5.3.3.1. Methode nach CURBY
 - 5.3.3.2. Intraoraler Kollektor nach SCHAEFER

- 5.3.4. Bestimmung der Immunglobuline in Serum und Speichel
 - 5.3.4.1. Laser-Nephelometrie
 - 5.3.4.2. Aufnahme von Referenzkurven
 - 5.3.4.3. Messung der Probandenserum
 - 5.3.4.4. Messung der Speichelproben
- 6. Ergebnisse
 - 6.1. Speichel
 - 6.1.1. Speichelfluß
 - 6.1.2. IgA-Konzentration im Speichel
 - 6.1.3. IgM-Konzentration im Speichel
 - 6.1.4. IgA-Sekretion im Speichel
 - 6.1.5. IgM-Sekretion im Speichel
 - 6.1.6. IgG-Konzentration und -Sekretion im Speichel
 - 6.2. Serum
 - 6.2.1. IgG-Konzentration im Serum
 - 6.2.2. IgA-Konzentration im Serum
 - 6.2.3. IgM-Konzentration im Serum
- 7. Diskussion
- 8. Zusammenfassung
- 9. Literatur

1. Einleitung

Biorhythmisch verlaufende Vorgänge im Organismus von Pflanzen und Tieren sind aufmerksamen Beobachtern schon früh aufgefallen. Der Astronom Jacques de Mairan erkannte bereits im 18. Jahrhundert, daß Mimosen und andere Pflanzen ihre Blüten im Rhythmus von 24 Stunden öffneten und schlossen und zwar auch dann, wenn er sie in völliger Dunkelheit hielt. Mit dieser Beobachtung eines endogenen, d.h. von äußeren Zeitgebern unabhängigen Biorhythmus, wurde eine neue Dimension in das Denken der Naturwissenschaft eingebracht. Obwohl der Beobachtung de Mairans zahlreiche andere, uns unmittelbar zugängliche hinzugefügt werden könnten (Menstruationszyklus der Frau, Herzfähigkeit, Atemfähigkeit, jahreszeitliche Veränderungen in der Natur (Tab.2)), war das Wissen um die Periodizität aller natürlichen Vorgänge bis Mitte unseres Jahrhunderts kein ernsthaftes Thema für die Naturwissenschaftliche Medizin. Auch die modernen Erkenntnisse der physiologischen Rhythmusforschung, daß fast alle biologischen Funktionen in periodischer Wiederholung ablaufen und auch untereinander rhythmisch organisiert und synchronisiert sind, werden in der heutigen Medizin noch wenig berücksichtigt. Trotzdem läßt sich die zunehmende Bedeutung der im Menschen meist als circadiane Rhythmik angelegten Periodizität physiologischer Vorgänge nicht mehr verleugnen: so müssen zur richtigen Interpretation von Labormesswerten - vor allem im Grenzbereich - die Tageszeit der Untersuchung, bei medikamentöser Therapie die circadian schwankende Empfindlichkeit des Organismus und beim Einsatz von Röntgenstrahlen tageszeitliche Proliferationsänderungen maligner Wachstumsvorgänge berücksichtigt werden (120).

Auf die pathogene Wirksamkeit der Desynchronisation von Biorhythmen wurde mehrfach hingewiesen: erwähnt seien die nachteiligen Auswirkungen von Zeitzoneflügen, von Schichtarbeit, die Abschirmung des elektromagnetischen Feldes in Wohnungen aus Stahlbeton und auch die zunehmende soziale Isolierung alter Menschen. Beim alten Menschen tritt eine interne Desynchronisation verschiedener Funktionsrhythmen spontan eher auf als beim jungen Menschen. Sie wird aber zusätzlich durch Abschwächung des sozialen Kontakts - des beim Menschen dominierenden Zeitgebers - durch soziale Isolierung im Alter erleichtert.

In Anbetracht dieser Kenntnisse erscheint es sinnvoll, in zunehmendem Maße die Untersuchung von bestimmten Parametern bei der Erforschung von Krankheiten unter dem Aspekt biorhythmischer Vorgänge zu betrachten. Die vorliegende Arbeit unternimmt daher den Versuch, im Falle des Morbus Behçet (MB) und der ihm phänotypisch verwandten rezidivierenden benignen Aphthosis (RBA), bestimmte Laborwerte in einer über den Zeitraum von 24 Stunden laufenden Untersuchung zu beobachten und mit einem Kollektiv von Gesunden, die der gleichen Untersuchung unterworfen wurden, zu vergleichen.

Es soll festgestellt werden, ob die Immunglobuline IgG, IgA und IgM im Speichel und im Serum von Normalpersonen einen reproduzierbaren Biorhythmus aufweisen und ob er bei Patienten mit rezidivierender benigner Aphthosis und Morbus Behçet eine Veränderung im Sinne einer Desynchronisation zeigt. Außerdem soll untersucht werden, inwieweit bei diesen Patientengruppen ein Immunglobulinmangel oder gar ein Fehlen bestimmter Immunglobuline vorliegt. In dieser Hinsicht divergieren die Angaben in der Literatur. (20,38,85,91).



Tab. 1 Nomenklatur circa-metrischer Perioden (120)

Bezeichnung	Lateinische Ableitung	Spektralbereich der Periodenlängen
Ultradian	ultra = jenseits dies = Tag	1 - 20 Stunden
Circadian	circa = ungefähr dies = Tag	20 - 28 Stunden
Infradian	infra = unterhalb dies = Tag	1,6 - 5 Tage
Circaseptan	circa = ungefähr septem = sieben	6 - 8 Tage
Circavigintan	circa = ungefähr viginti = zwanzig	17 - 23 Tage
Circatrigintan	circa = ungefähr triginti = dreißig	etwa 30 Tage
circannual	circa = ungefähr annual = jährlich	etwa 365 Tage

Tab. 2 Beispiele für physiologische und pathologische Vorgänge, die einem Biorhythmus unterliegen

Physiologisch	Pathologisch
1. Menstruationszyklus der Frau	1. Drei- bzw. viertägiger Fieberzyklus der Malaria
2. Atemtätigkeit	2. 21-Tage-Rhythmus der zyklisch rezidivierenden Neutropenie
3. Herzstätigkeit (100)	3. Saisonabhängige Häufung bestimmter Krankheiten
4. Körpertemperatur	— Poliomyelitis im Sommer
5. Insulinausschüttung	— Ulcus duedeni im Frühling
6. Wasserausscheidung durch die Niere	— Hepatitis epidemica im Herbst
7. Blutdruck (100)	
8. 17-Hydroxisteroidkonzentration im Plasma (100)	
9. Hirnströme aufgezeichnet als Elektroencephalogramm	
10. Schlafwachperioden	
11. Auftreten von Hunger und Durst	

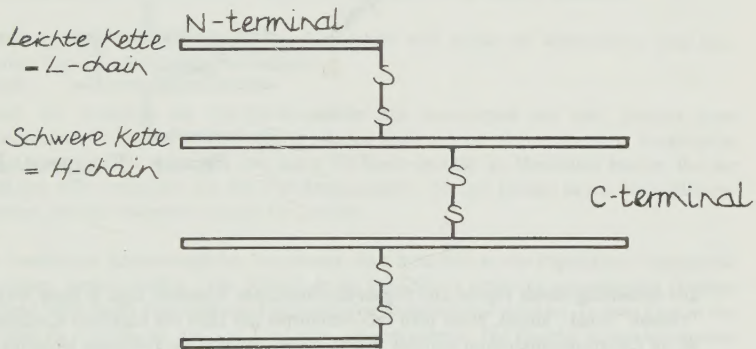
2. Die Immunglobuline

2.1. Allgemeine Aspekte und Struktur

Das Immunsystem dient zur Unterscheidung von Selbst und Nicht-Selbst. Im Mittelpunkt der humoralen, d.h. nicht zellgebundenen Abwehr, stehen die Immunglobuline, Eiweißkörper, die als spezifische Antikörper wirken und mit korrespondierenden Antigenen reagieren können. Diese Immunglobuline bestehen aus einem vier Peptide umfassenden Molekül, das sich wiederum aus zwei leichten und zwei schweren Ketten zusammensetzt.

Die schweren Ketten sind untereinander durch eine Disulfidbrücke verbunden, ebenso die beiden leichten Ketten mit je einer schweren Kette. (Abb.1)

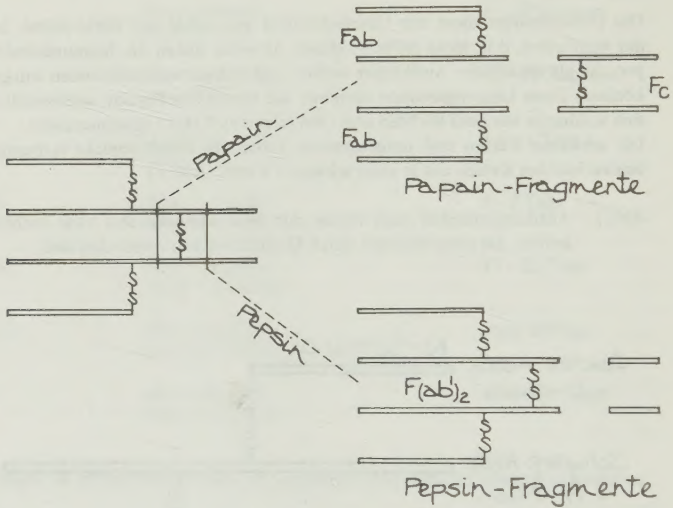
Abb.1. Antikörpermodell nach Porter mit zwei schweren und zwei leichten Polypeptidketten, die untereinander durch Disulfidbrücken verbunden sind.



Behandelt man ein gereinigtes Immunglobulin, z.B. IgG, mit dem tierischen Enzym Pepsin, so erhält man durch enzymatische Spaltung ein divalentes Pepsin-Fragment, sowie eine Fraktion, die die C-terminale Hälfte des Immunglobulins darstellt. Die N-terminale Hälfte erhält das Symbol F (Abb.2)

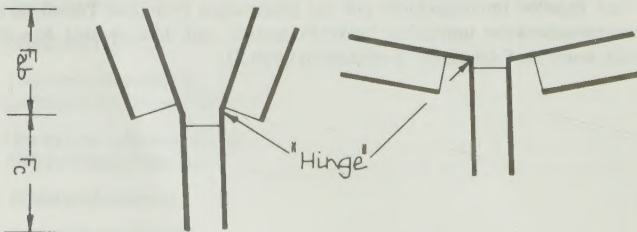
Behandelt man dasselbe Immunglobulin mit der pflanzlichen Proteinase Papain, so erhält man charakteristischerweise univalente Papain-Fragmente, mit dem Symbol Fab (N-terminales Ende), sowie ein C-terminales Fc-Fragment (Abb.2).

Abb.2 Die Spaltung der Immunglobuline in ihre proteolytischen Fragmente



Die Bedeutung dieser Papain und Pepsin-empfindlichen Regionen liegt in ihrer Wirkung als "Gelenk" (engl.: hinge). Wenn man IgG-Antikörper mit Hilfe der negativen Kontrastmethode im Elektronenmikroskop sichtbar macht, stellen sie sich als Y-förmige Moleküle dar, deren Arme bis zu einem Winkel von 180° , dank dieser "Gelenk"-Region, auseinander-schwingen können. Durch diese Beweglichkeit kann sich das Molekül den verschiedenen Gegebenheiten eines Antigens anpassen.

Abb.3 Die Flexibilität des Immunglobulinmoleküls im Bereich der Gelenkregion



2.1.1. Leichte Ketten

Ebenso wie die schweren Ketten besitzen die leichten Ketten an ihrem N-terminalen Ende einen Bereich, der einer starken Variation unterworfen ist (V-Bereich). Er reicht bei den leichten Ketten bis zu 108 Aminosäuren (kappa-Typ) bzw. bis zu 109 Aminosäuren (lambda-Typ). Die Unterscheidung zwischen kappa- und lambda-Typ geht auf antigene Eigenschaften zurück, die die isolierte leichte Kette aufweist. Normales Serum enthält 65% leichte Ketten vom kappa-Typ, den Rest vom lambda-Typ.

2.1.2. Schwere Ketten

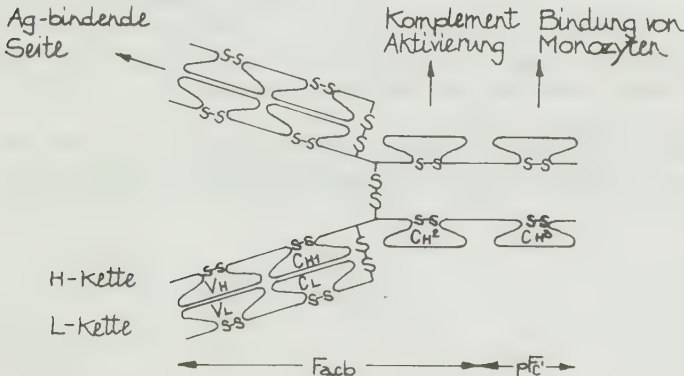
Bei den schweren Ketten lassen sich 5 Haupttypen unterscheiden (alpha, gamma, my, epsilon, delta). In Verbindung mit den leichten Ketten werden die so entstandenen Vierpeptidmoleküle IgG, IgA, IgM, IgE, IgD genannt. Auch bei den schweren Ketten besteht eine stark variable Zone am N-terminalen Pol des Polypeptids. Zusammen mit dem variablen Teil der leichten Ketten bestimmt diese die Antikörperspezifität. Bei allen 5 Klassen ist die Bindungsaffinität für das Antigen mit dieser sogenannten Fab-Region assoziiert.

Die biologische Aktivität des Antikörpermoleküls wird jedoch im wesentlichen vom konstanten Teil der schweren Kette bestimmt.

Durch die Reaktion der Fab-Bindungsstelle des Antikörpers mit dem Antigen kann Komplement aktiviert werden und es können noch weitere immunologische Vorgänge in Gang kommen. IgE kann sich mit seiner Fc-Bindungsstelle an Mastzellen binden. Bei der Reaktion von Antigenen mit der Fab-Bindungsstelle des IgE kommt es zur Mastzelldegranulation, bei der vasoaktive Amine frei werden.

Für bestimmte immunologische Reaktionen sind Schleifen in der Peptidkette, sogenannte Domänen, verantwortlich. Jede Schleife in der Peptidkette stellt eine eigenständige Domäne dar und wird durch innerhalb der Kette gelegene Sulfidbrücken gebildet. Je nach Lage in der Peptidkette werden sie mit V_H, C_{H1} usw. gekennzeichnet. Die Bezirke in den konstanten Teilen sind numeriert und weisen Homologie auf, d.h. sie besitzen hinsichtlich ihrer Aminosäurestruktur Ähnlichkeiten. Jeder dieser Bezirke scheint für eine spezifische Funktion spezialisiert zu sein.

Abb.4 Die Immunglobulindomänen



2.2. Die Immunglobuline im Einzelnen.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der einzelnen Immunglobulinklassen gehen aus folgender Tabelle hervor (Tab.3):

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Sedimentationskonstante	7S	7S 9S 11S	19S	7S	8S
Zahl der 4-Peptideinheiten	1	1, 2*	5	1	1
Schwere Ketten	γ	α	μ	δ	ϵ
Leichte Ketten	$\kappa + \lambda$	$\kappa + \lambda$	$\kappa + \lambda$	$\kappa + \lambda$	$\kappa + \lambda$
Valenz für Antigenbindg.	2	2	5 (10)	?	?
Konzentration in normalen Serum	800-1600 mg/dl	140-400 mg/dl	50-200 mg/dl	0-40 mg/dl	17-450 ng/ml
% des gesamten Immunglobulins	80	13	6	1	0,002
Molekulargewicht	150 000	160 000	500 000	185 000	200 000

Tab. 3 Physikalische Eigenschaften der Immunglobuline (112)
 * Dimer in externer Sekretion trägt "sekretorische Komponente"

2.2.1. Immunglobulin G

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, hat IgG den höchsten Anteil am menschlichen Serum. Es diffundiert aber auch leichter als andere Immunglobuline in extravasale Räume, wo es bakterielle Toxine neutralisieren oder die Phagozytose von Bakterien beschleunigen kann. Es ist dasjenige Immunglobulin, das bei der Sekundärantwort hauptsächlich gebildet wird.

Es hat außerdem die Fähigkeit, die Plazenta zu passieren, wodurch es für das Neugeborene die wichtige Aufgabe des Infektionsschutzes in den ersten Lebenswochen übernimmt. Durch Antigenanalyse konnten Untergruppen (IgG 1-4) festgestellt werden. Die Unterschiede liegen

ausschließlich in der schweren Kette. IgG in Körpersekreten ist im allgemeinen als Transsudat aufzufassen (9).

2.2.2. Immunglobulin A

Im menschlichen Serum liegt vorwiegend in monomerer Form vor, kann aber durch Verbindung mit einem spezifischen Polypeptid, der sogenannten J-Kette (139), Polymere bilden. Die polymere Form kommt vorwiegend in den seromukösen Sekreten wie Speichel, Tränen, Nasensekret, Kolostrum, Lungensekret und Sekreten des Gastrointestinaltraktes vor. Hier tritt es vor allem als Dimeres auf, mit einer Sedimentationskonstanten von 11S, verbunden und vor Proteolyse geschützt durch eine einzelne Peptidkette mit einem Molekulargewicht von 60 000, der sogenannten sekretorischen Komponente (SC) (16, 135, 141, 142), sowie einer J-Kette. Untersuchungen von PARDO et. al. (107) zur Folge ist die SC mit den beiden IgA-Molekülen über Disulfidbrücken kovalent gebunden.

Als sekretorisches Immunglobulin spielt s-IgA innerhalb des die Körperhöhlen und -öffnungen (Nase, Mund, Augen, Darm) schützenden "sekretorischen Immunsystems" als Antikörper eine zentrale Rolle (76). Es gilt als sicher, daß der größte Teil dieses IgA in lokalen Plasmazellen produziert wird, die in der Wand des betreffenden Organs ansässig sind. KORSRUD und BRANDTZAEG (16,75) konnten durch immunhistochemische Methoden Ig-produzierende Zellen in den Speicheldrüsen feststellen. Während seiner Passage durch die Epithelschicht wird IgA (im kleineren Maßstab auch IgM) mit der ebenfalls lokal produzierten SC verbunden (13,15). Diese Bindung an SC scheint hierbei eine Voraussetzung für die erleichterte Pinozytose durch das Drüsenepithel zu sein (138). Das Immunglobulin befindet sich nach seiner Passage an der obersten Schicht des Speichelfilms. IgA stellt in der Parotis den Hauptteil der von obengenannten Plasmazellen synthetisierten Immunglobulinen dar. (75,139,144) (Abb.6). In Abb.5 sind zwei verschiedene Bindungsformen des s-IgA, das in etwa 10% aller normalen Seren in freier Form nachweisbar ist, dargestellt: die gestreckte Form und die "sandwich"-Form (139).

In jüngster Zeit wurde der Mangel an sekretorischer Komponente und der daraus resultierende Mangel an dimerem sekretorischem IgA für die Ätiologie verschiedener Erkrankungen im Mundschleimhautbereich, darunter auch beim Morbus Behçet (MB), diskutiert (1). Ferner wurde die Erhöhung der Serumkonzentration an SC bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden, laktierenden Frauen, bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und multiplem Myelom festgestellt und damit seine Bedeutung unterstrichen (139).

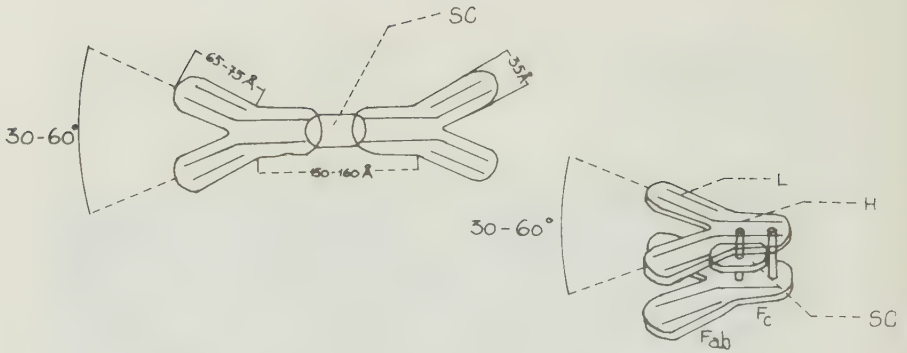


Abb. 5 JgA-Dimere durch SC (sekretorische Komponente) verbunden. Zwei mögliche Bindungsarten

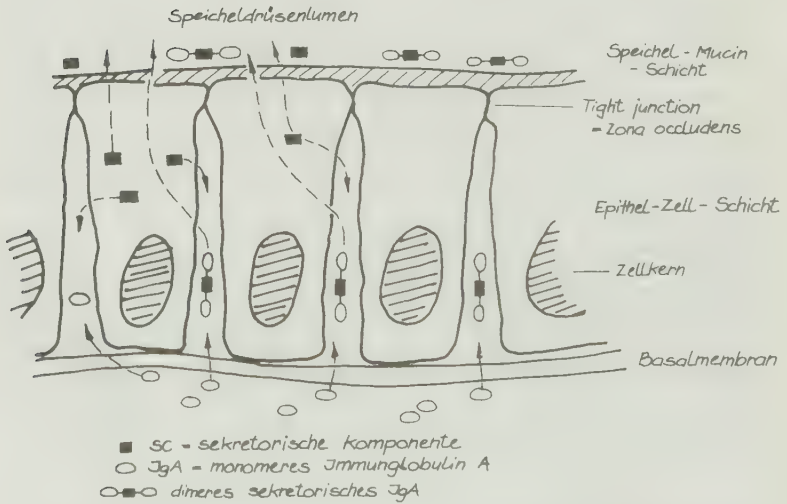
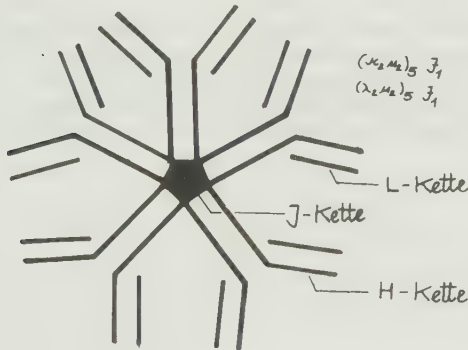


Abb. 6 JgA in der Schleimschicht der Mukosa (144). Passage des JgA durch das Epithel mit Dimerisierung.

2.2.3. Immunglobulin M

Wegen seiner hohen, durch das pentamere Vorkommen bedingten, Bindungswalenz (= 10), besitzen die IgM-Antikörper eine stark agglutinierende und zytolytische Aktivität. In freier Form stellen die IgM-Antikörper eine Sternform dar, die ähnlich der Polymerisation des IgA durch eine J-Kette ermöglicht wird.

Abb. 7 Pentameres IgM



IgM-Antikörper kommen vorwiegend im Blut vor und treten bei der Immunantwort gegen Infektionen als primäre Antikörper frühzeitig in Erscheinung. Personen mit einem Mangel an IgA im Serum, weisen in ihren Sekreten eine erhöhte Konzentration an IgM auf, was auf eine verstärkte lokale Synthese dieses Immunglobulins zurückgeführt werden muß. (11). Wie Untersuchungen von Brandtzaeg et al. (14) ergeben haben, kann auch diesem Immunglobulin eine sekretorische Komponente zugeschrieben werden, wenn ihr auftreten in sezerniertem IgM auch nicht obligat ist.

2.2.4. Immunglobulin E

IgE wird nur in sehr geringer Menge in menschlichen Plasmazellen synthetisiert und war nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Nach dem oben beschriebenen Mechanismus führt die Bindung des IgE durch ihren Fc-Bereich an Mastzellen und ihre Reaktion mit korrespondierenden Antigenen zur Degranulation dieser Zellen mit konsekutiver Freisetzung von H-Substanzen (vasoaktive Amine). Dieser Vorgang ist für die Symptome des Heuschnupfens und des exogen bedingten Asthmas verantwortlich, wenn Patienten mit atopischer Allergie mit dem Allergen, wie z.B. Graspollen, in Kontakt kommen. Folgerichtig wird bei solchen

Patienten eine erhöhte Serumkonzentration dieses Immunglobulins gefunden. Bei Patienten mit RBA konnten BAYS et al. eine erhöhte Zahl IgE produzierender Plasmazellen im peripheren Blut finden (5).

Im Speichel wurden Konzentrationen von 20 - 240 ng/ml IgE angegeben, wobei die Assoziation mit einer sekretorischen Komponente wegen des höheren Molekulargewichts der Speichel-IgE im Vergleich zum Serum IgE, vermutet wird (118).

2.2.5 Immunglobulin D

Zwar sind Funktionen und Vorkommen dieses Immunglobulins noch weitgehend unbekannt, jedoch konnte es neuerdings auf der Oberfläche von Lymphozyten im Nabelschnurvenenblut von Neugeborenen nachgewiesen werden. Sicher spielt es bei der Modulation anderer Immunglobulinmoleküle und in der Parasitenbekämpfung u.a. vor allem in der Pränatalzeit und im Säuglingsalter als früher Rezeptor eine wichtige Rolle.

3. Zum Krankheitsbild der chronisch rezidivierenden benignen Aphthosis (RBA)

Die Erstbeschreibung dieser sehr verbreiteten Affektion der Mundschleimhaut geht auf die Autoren Mikulicz und Kümmel im Jahr 1898 zurück. Seither erschienen in der Literatur zahlreiche Synonyme dieser Erkrankung, wie aus Tabelle 4 hervorgeht.

Tab. 4 Synonyme der rezidivierenden benignen Aphthosis der Mundschleimhaut

Stomatitis aphthosa	Mikulicz' Aphthen
Dyspeptische Ulzera	Morbus Sutton =
Aphthae resistentiae	Periadenitis mucosae necrotica recurrens
Ulcus neuroticum mucosae oris	Morbus Cooke =
Habituelle Aphthen	Herpetiforme Aphthen

3.1. Klinisches Bild

Auf die hier behandelten nicht-infektösen Aphthen trifft folgende Definition zu (38):

Aphthen sind rasch entstehende, kleine und lentikulär umschriebene, scharf begrenzte, schmerzhafte, von einer Fibrinpseudomembran bedeckte und von einem entzündlichen Randsaum umgebene Schleimhautdefekte, die zu Rezidiven neigen. Ferner ist eine familiäre Häufung der Erkrankung festgestellt worden.

Das präulceröse Stadium ist durch ein umschriebenes Brennen, eine herdförmige Rötung mit zentraler Abblassung und manchmal ein flüchtiges Bläschen charakterisiert, worauf das aphthöse Stadium mit entzündlicher Infiltration folgt (70). Mitunter auftretende subfebrile Temperaturen, geschwollene regionale Lymphknoten können bei primär nicht-infektösen Aphthen auf superinfizierte Aphthen zurückgeführt werden (51).

Nach Lehner lassen sich 3 verschiedene Formen der nicht - infektiösen Aphthen unterscheiden (78,81):

- Mikulicz bzw. Minor-Typ
- Sutton bzw. Major-Typ
- Cooke- bzw. Herpetiformer Typ

Major- und Minor-Typ stellen nach Lehner 2 Varianten derselben Erkrankung dar, die sich nur in der Größe bzw. Ausdehnung der Ulceration unterscheiden, während die herpetiformen Aphthen keine Sonderstellung einnehmen, was sich u.a. in ihrem therapeutischen Ansprechen auf Tetracykline äußert, welches in diesem Ausmaß bei keiner Aphthenform beobachtet wurde (83). SALLEY et al. haben alle drei Aphthenformen bei ein und demselben Aphthenträger gesehen. (117).

Der Mikulicz-Typ dominiert mit 80% aller benignen Aphthen. Bei ihm heilen die rasch entstandenen entzündlichen Schleimhautdefekte innerhalb von 1-2 Wochen meist narbenlos ab. Bei jedem Schub treten nur einzelne Aphthen vor allem im vorderen Mundbereich auf. (26). Eine bevorzugte Lokalisation sind die Umschlagfalten der Lippen sowie die Wangenschleimhaut (127). Diese Beobachtung hat zu der Annahme geführt, daß die in diesem Bereich ebenfalls gehäuft vorkommenden Merkel-Zellen in einem pathogenetischen Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild zu bringen sind (145).

Wenn die Zahl der Aphthen 5 übersteigt und besonders, wenn die hintere Mundhälfte bzw. der Rachenbereich befallen sind, besteht der Verdacht auf einen beginnenden oder sich langsam manifestierenden Morbus Behcet (70).

Die seltenere Major-Form wird mit einer Häufigkeit von etwa 10% angegeben (54) und wurde ursprünglich als Peradenitis mucosae necroticans recurrens bezeichnet, da infolge nekrotischer Zerstörung auch tieferer Gewebsschichten der Verlauf meist langwierig und extrem schmerzhaft ist. (137)

Meist tritt die Läsion einzeln auf und hinterläßt nach Abheilung, die 4 - 6 Wochen dauern kann, eine weißliche Narbe. Auch mutilierende Schleimhautdefekte sind beschrieben worden. (99)

Der sehr seltene Typ der herpetiformen Aphthen wurde erstmals von Cooke beschrieben und vom Herpes simplex klinisch differenziert (25). Er zeichnet sich durch gruppiertes Auftreten in Form von 10 - 100 stecknadelkopfgroßen oberflächlichen Ulzerationen aus. Wegen der Ähnlichkeit der herdförmig gruppierten sowie konfluierenden Aphthen mit dem Bild des Herpes simplex, kann die Diagnose "herpetiforme Aphthen" nur durch negative virologische und serologische Laboruntersuchungen gesichert werden. (17)

3.2. Häufigkeit

Untersuchungen über die Häufigkeit der RBA beschränken sich auf einige ausgewählte Bevölkerungskollektive, so daß diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Allen Veröffentlichungen ist jedoch gemeinsam, daß die Zahl der weiblichen Patienten überwiegt. Für die Gesamtbevölkerung wird ein Mittelwert angegeben, der bei 10 - 30% RBA-Kranken liegt (54). In einer Studie von MILLER et al. wurde in den USA (Kentucky) eine Prävalenz von 48,3% über 5-jähriger Kinder festgestellt. Die Prävalenz war in dieser Studie davon abhängig, ob kein, ein oder beide Elternteile erkrankt waren (102). Bei retrospektiven Untersuchungen einer Berufsschülergruppe fanden MILLER und SHIP zwar eine gleichbleibend hohe Prävalenz, jedoch eine Abnahme der Beschwerden nach 12 Jahren bei RBA-Patienten (101). In Studien von SIRICUS et al. wird eine Inzidenz von 20% aller Insassen eines Hospitals angegeben, SHIP et. al. fanden sogar eine Inzidenzrate von 60% innerhalb eines Schülerkollektivs (124,126,129,131). RBA kommt in jedem Lebensalter vor. Die Erstmanifestation findet bei über 50% der Patienten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr statt. Der Gipfel der Altersverteilung liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. In den periodischen Verlaufsformen der RBA zeigen sich geschlechtsgebundene Unterschiede. Bei Frauen überwiegen Intervalle unter 8 Wochen, meist sogar unter 4 Wochen, durch den Menstruationszyklus beeinflusst (46,97), während sich bei Männern die Rezidivfreiheit über 3 - 4 Monate erstrecken kann (131). Über einen Erbgang der RBA läßt sich derzeit keine endgültige Aussage machen, jedoch legen Untersuchungen von SHIP et al. einen unregelmäßigen Erbgang nahe (128).

3.3. Ätiologie;

Derzeit ist die Diskussion über die Ätiologie der RBA noch nicht abgeschlossen, jedoch haben sich einige Begleit- und Manifestationsfaktoren der RBA herauskristallisiert, wie aus Tabelle 5 hervorgeht.

Tab. 5 Begleit- und Manifestationsfaktoren der rezidivierenden benignen Aphthosis

- Banale örtliche Traumen (115)
- Emotionale Belastung
- Nahrungsmittelunverträglichkeit
- Seelische Konflikte
- Dyspepsien
- Hormonelle Störungen¹⁾
- Genetische und Umweltfaktoren
- Allergische und autoimmunologische Reaktionen

¹⁾ Prämenstruelle Häufung der Aphthosisschübe und Remission in der Gravidität (41,97)

Der Beweis für eine Virusätiopathogenese der RBA ist bisher ausgeblieben. (48,125). Einige Autoren wiesen auf frischen Aphthen L-Formen von Streptokokken nach, sowie einen erhöhten Antikörpertiter gegen diese Bakterien im Serum von Patienten mit RBA im Vergleich zu Normalpersonen (45). Jedoch liegt hier die Vermutung nahe, daß diese Ergebnisse auf Superinfektionen von Aphthen zurückzuführen sind oder daß es sich um Artefakte han-

deln könnte, die bei der Aufbereitung der Präparate entstehen (23,27). Die Ergebnisse von Lymphozytentransformationstests, Lymphozytotoxizitätstests sowie Leukozytenmigrationstests und die Präsenz von antimukosalen Antikörpern legen die Annahme einer Interaktion zwischen Lymphozyten und Epithelzellen im Sinne einer (Auto-) Immunreaktion nahe (8,11,43,77,88,116).

Hierbei kann die Hypersensitivität gegen bestimmte Antigene eine Rolle spielen (60). Ebenfalls umstritten ist die These, daß Mangel an Eisen, Vitamin B12 und Folsäure einen direkten Einfluß auf die Entstehung der rezidivierenden benignen Aphthen haben (146,147). So stellten CHALLACOMBE et al. (19) fest, daß nur ein kleiner Prozentsatz von Aphthenträgern einen Mangel an diesen Stoffen aufwies. FERGUSON et al. (57,58) hingegen wiesen auf die Möglichkeit hin, daß Malabsorption von Vitamin B12, Folsäure und Eisen die Ursache rezidivierender Aphthen sein könnten und empfahlen, bei Blutbildveränderungen in Verbindung mit Aphthen eine Biopsie des Jejunum zu untersuchen.

3.4. HLA-Typisierung

Familiäre Häufung der RBA gab zu genetischen Untersuchungen mittels HLA-Bestimmung Anlaß. Es wurde durch die HLA-Typisierung eine Häufung von HLA-A2 und HLA-B12 bei Aphthenträgern nachgewiesen. (44)

Wegen rassischer Unterschiede im HLA-Muster ergeben sich jedoch regionale Abweichungen. (3) (Tab.6)

Tab. 6 Gehäuft gefundene HL-Antigene bei Patienten mit RBA (38)

Autoren	HLA – Häufung
CHALLACOMBE et al. 1977 (London)	HLA – B12
Lehner 1978 und 1979 (London)	HLA – A2, B12, AW 29
Dolby et al. 1977 (Cardiff)	keine typische Häufung
Djawari 1981 (Erlangen)	HLA – A2, B5, CW3

Bei der Betrachtung des Personenkreises mit RBA fällt weiterhin auf, daß Raucher signifikant seltener erkranken als Nicht-Raucher (49), was auf eine stärkere Keratinisierung der Mundschleimhaut zurückgeführt werden kann.

Ferner umfassen Patienten mit rezidivierender benigner Aphthosis Personen mit:

- genetisch-familiärer Disposition
- Magen-Darm-Störungen
- Sozio-psychologischen Faktoren:

gewissenhafte Personen mit mangelnder Flexibilität,
erhöhter Ängstlichkeit, Hilflosigkeit und neurovegetativer
Labilität

3.5 Histologie

In der präulzerativen entzündlichen Frühphase der RBA wird eine lymphozytäre Infiltration und eine Vermehrung der Mastzellen gefunden. Bei einer frischen, voll ausgebildeten Aphthe steht dann die granulozytäre Infiltration im Vordergrund, wobei einzelne eosinophile Granulozyten in der tieferen Schicht zu finden sind. Der Epitheldefekt ist durch eine fibrinös-purulente Pseudomembran ersetzt. Das benachbarte Epithel ist spaltförmig abgehoben und die angrenzende Tunica propria ist gleichzeitig lympho-monozytär und granulozytär infiltriert. Nach mehreren Tagen können auch Plasmazellen nachgewiesen werden. Die kleineren Blutgefäße zeigen eine deutliche Endothelschwellung bis zu angedeuteter Mikrovaskulitis (63,70, 86). Elektronenmikroskopisch läßt sich eine verstärkte lytische Aktivität des Zytoplasmas von Epithelzellen, die eine Aphthe begrenzen, ausmachen, was sich vor allem in einer Vielzahl von Lysosomen äußert (95). Immunpathologische Untersuchungen lassen vermuten, daß es sich bei der Entstehung der Aphthen um eine allergische Reaktion vom Typ IV handelt (zellvermittelte Immunität), die im weiteren Verlauf der Aphthenentstehung in einem Typ III übergeht, wobei Ag-Ak-Komplexe in die Kapillarwände eingelagert werden und anschließend der Phagozytose durch Leukozyten unterliegen (47,58).

3.6 Differentialdiagnose

Im allgemeinen bietet die Differentialdiagnose, außer bei der herpetiformen Erscheinung, keine Schwierigkeiten auf Grund des typischen klinischen Bildes. Beobachtet man die Mundschleimhautveränderungen in einem 21-tägigen Zyklus, besonders bei Jugendlichen vor der Pubertät, muß man an das Vorliegen der allerdings seltenen zyklischen Neutropenie denken (62). Besonders bei der Majorform kommen differentialdiagnostisch in Frage: Malignes Mittelliniengranulom, Wegenersche Granulomatose, Pemphigus vulgaris (103) sowie das Mund-Karzinom.

4. Zum Krankheitsbild der malignen Aphthosis - Morbus Behçet -

Schon Hippokrates beschrieb in seinem III. Buch endemischer Krankheiten ein dem Morbus Behçet (MB) entsprechendes Krankheitsbild (55). Die Beschreibung der klassischen Symptomentrias geht jedoch auf H.Behçet zurück. Die betreffende Arbeit erschien 1937 unter dem Titel:

“Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien (6)

Das klinische Bild der chronisch, schubweise verlaufenden Krankheit, die von TOURAINE als “Grande Aphthose” bezeichnet wurde (143) und von ihm im Rahmen eines “aphthösen Spektrums” eingeordnet wurde, ist demnach durch das gleichzeitige oder sukzessive Auftreten von Aphthen der Mundschleimhaut, Ulcerationen an Vulva, Vagina oder Skrotum und Augenerkrankungen in Form von Iritis, Uveitis mit Hypopyon oder auch Konjunktivitis, hämorrhagischer Neuroretinitis mit nachfolgender irreversibler Atrophie des N.opticus, die meist in Erblindung endet, gekennzeichnet (10,98). Die oralen Läsionen erscheinen an den Lippen, der Zunge, weichem oder hartem Gaumen, Tonsillen und sogar in Pharynx, Ösophagus und der Nasenhöhle (8). Sie unterscheiden sich zwar nicht qualitativ - makroskopisch von benignen Aphthen, jedoch sind sie quantitativ durch ihr multiples Auftreten charakterisiert.

Für die klinische Diagnose “Morbus Behçet” wird das Auftreten von mindestens zwei der drei Kardinalsymptome gefordert (30,59).

Neuerdings werden verschiedene Typen des Morbus Behçet unterschieden, wobei LEHNER et al. jedem Typ ein bestimmtes HLA-Muster zuordnet (90). (Tab.7)

Tab. 7 Einteilung des Morbus Behçet in 4 klinische Typen.

Nach LEHNER (90)
Muko-kutaner Typ
Arthritischer Typ
Neurologischer Typ
Okulärer Typ

Neben den drei Kardinalsymptomen sind noch zahlreiche andere Manifestationen in wechselnder Häufigkeit beschrieben: Die Beteiligung des Intestinaltraktes kann sich als sprueartiger Anfall bis hin zur Phänotypie eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa äußern. Sogar eine Beteiligung des Ösophagus wurde beschrieben (98).

Die Fülle viszeraler Organkomplikationen (Perikarditis, Nephropathie mit Niereninsuffizienz, atypische Pneumonie, Pankreatitis und periphere Neuropathien), beruhen auf einer systemischen, nekrotisierenden Immunkomplexvaskulitis, die auch den osteo-artikulären und neuro-okulären Krankheitsmanifestationen zugrunde liegt (53,93,104,149). Eine Gefäßbeteiligung kann sich klinisch auch als Arteriitis oder als Thrombophlebitis migrans äußern. Außerdem sind Spondylitis, Arthritis oder Arthralgien mit Synovitis, evtl. auch mit rezidivierenden Hydrarthrosen als Komplikationen in der Literatur vertreten (35).

Gefürchtet ist der als "Neuro-Behçet" bezeichnete Befall des ZNS, der unter enzephalomyelopahtischen Symptomen beginnt und über Meningitis, Stammhirnbeteiligung und nekrotisierender Enzephalomyelitis den Tod des Patienten herbeiführen kann. (91).

Anhand eines großen Kollektives von 618 MB-Patienten konnte LEHNER folgende Verteilung verschiedener Organbeteiligungen feststellen (89): Tab. 8

Tab.8 Häufigkeit verschiedener Organmanifestationen
bei Morbus Behçet nach LEHNER (89)

Orale Aphthen	90 – 100%
Genitale Ulzerationen	86 – 88%
okuläre Läsionen	27 – 90%
kutane Läsionen	48 – 88%
artikuläre Manifestationen	18 – 64%
neurale Manifestationen	10 – 29%
intestinale Manifestationen	0 – 59%
Thrombophlebitis	10 – 37%

Besondere Erwähnung verdient die typischerweise bei Morbus Behçet im akuten Schub auftretende sogenannte "Pathergie", einer sterilen, sich langsam entwickelnden Entzündung, die sowohl nach intrakutaner Injektion von Extrakten aus Skrotalherden der Behçet-Kranken (Behçetin-Reaktion) als auch nach Injektion steriler, physiologischer Kochsalzlösung aber auch nach einfachem Nadelstich auftreten kann (134). Diese kutane Überempfindlichkeitsreaktion ist histologisch eine milde bis intensive perivaskuläre Rundzellinfiltration (132,133). In neueren Studien von SAITO et al. (114), ist die Zahl der Langerhansschen Zellen in der Stachelzellschicht nach Auflösung des Pathergiephänomens elektronenmikroskopisch erhöht gefunden worden. Außerdem wurde eine markante Erhöhung der Mastzellzahlen im Reaktionsgebiet beobachtet (66). Immunhistologisch bietet sich im Reaktionsgebiet sowohl das Bild einer Immunkomplexvaskulitis aus Ablagerungen von IgA, IgM und IgG, als auch aus verschiedenen Komplementfaktoren (C₁q, C'3 und C'4 und Fibrinogenen, so daß man von einer Kombination zweier Entzündungstypen sprechen kann (2), nämlich der zellvermittelten Immunreaktion vom Typ IV und der komplementverbrauchenden Immunkomplexreaktion vom Typ III.

4.1 Zur Ätiopathogenese des M. Behçet

Folgende ätiopathogenetische Faktoren werden und wurden bei der Manifestation des M. Behçet diskutiert:

1. Infektallergische Reaktion
 2. Autoimmunreaktion
 3. Genetisch-epidemiologische Faktoren
(HLA, Umweltfaktoren)
 4. Fibrinolytische Abnormitäten (74)
 5. Pathologische Immunreaktionen
 6. Hyperchemotaxis sowie Hypermotilität der
Granulozyten.
- Aus DJAWARI (39)

Die Theorie der Autoimmunogenese der Erkrankung fand Bestätigung in Untersuchungen, bei denen Behçet-Patienten in 70-80% Autoantikörper gegen orale Mukosa aufwiesen. Die hierbei induzierte Lymphozytentransformation führt zur Bildung und Produktion von vorwiegend IgM, weniger IgG. Dieser Effekt beschränkt sich jedoch nicht nur auf orale Mukosa, sondern ließ sich auch für die Epidermis nachweisen (42,80,84,106).

Ferner fanden einige Autoren zirkulierende Immunkomplexe im Blut der Patienten mit MB (94). Nach LEHNER und ROITT (92) finden sich zirkulierende Immunkomplexe in etwa 40% der Patienten mit RBA und zu 60% bei Patienten mit MB. Die Konzentration zeigt enge Korrelation mit der Aktivität der Erkrankung (92).

Behçet selbst dachte an eine Virusgenese der Erkrankung. Zwar fanden einige Autoren im Blut von Behçet-Kranken Viren (123), jedoch ist die Theorie der direkten Virusgenese zugunsten einer infektallergischen Genese verlassen worden. Hierbei wird postuliert, daß es sich um eine Interaktion zwischen einem noch unbekannten Virus und unspezifischen Rezeptoren der Wirtszellmembran handelt. In der Folge dieser initialen Reaktion würde es im Rahmen einer fehlregulierten Immunantwort zu charakteristischen Autoimmunphänomenen kommen (64,105) (Tab.9).

4.2 Histologie

Das histologische Bild der Behçet-Aphthe ist in präulcerösen Stadien durch lympho-monocytaire Infiltrate in der Lamina propria, sowie dem angrenzenden Epithel und in der Umgebung von Blutgefäßen charakterisiert. Die frühen Phasen der Ulzerationen legen die Annahme nahe, daß es sich um eine allergische Reaktion vom Typ IV (zellvermittelte Immunreaktion) handelt (86). Auffallend ist auch die elektronenmikroskopisch gemachte Feststellung einer vermehrten Phagocytoseaktivität der Monocyten gegenüber körpereigenen neutrophilen Granulozyten im Bereich einer Behçet-Aphthe, wie neuerdings von HONMA veröffentlicht wurde (69), wodurch die autoimmunologische Genese erneut bestätigt würde.

Weitere immunhistologische und immunologische Besonderheiten des MB gehen aus Tabelle 9 hervor.

Tab.9 Immunhistologische und immunologische Besonderheiten des Morbus Behçet

1. Orale Mukosa induziert eine Lymphocytenanttransformation (79)
2. Nachweis einer Zytotoxizität von Lymphozyten gegen orale Mukosa (42,110)
3. Hypersensitivität der Haut von Behçet-Kranken auf Hauthomogenat (Pathergie) (72)
4. Lymphocyteninfiltrate in der Frühphase der Ulzeration (63)
5. Erhöhte Migration und Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten (37)

4.3. HLA-Typisierung

Die Auffassung, daß es immungenetische Voraussetzungen für die Manifestation eines MB gibt, bestätigte sich in Arbeiten über HLA-Typisierungen. So konnten Lehner und Barnes (91) folgende Gruppierungen bei MB gehäuft feststellen:

1. Muko-kutaner Typ	HLA-B12	
2. Arthritischer Typ	HLA-B27	
3. Neurologischer Typ	(Neuro-Behçet)	HLA-B12 und weniger häufig HLA-B27
4. Okulärer Typ	HLA-B5	

Jedoch muß darauf hingewiesen werden, daß die Verteilung des HLA-Musters beträchtliche rassische Unterschiede aufweist (3), so daß die o.g. Untersuchungen keine weltweite Gültigkeit haben.

4.4. Morbidität

Eine ausgesprochene Häufung der Erkrankung findet sich im östlichen mediterranen Raum und Japan (59). So ist in Japan eine Häufigkeitsquote von 1:10 000 (Insel Hokkaido sogar 1:500) in Großbritannien nur von 0,064:10 000 gefunden worden. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, jedoch schwanken die Angaben zwischen 52% in Japan und 97% in Tunesien (91). Ein Altersgipfel wurde mit 20 - 30 Jahren angegeben. (18).

Der okuläre Typ der Erkrankung erscheint in Japan besonders oft, in den USA und Teilen Europas sehr selten. Die Manifestation in orogenitalen Läsionen sind in diesen Ländern wiederum häufiger. (91).

Bei diesen Angaben ist zu beachten, daß wahrscheinlich ein nicht unwesentlicher Teil der MB-Fälle unbeachtet bleibt oder unter einer anderen Diagnose behandelt wird (104). In diesem Zusammenhang wurde darauf hingewiesen, daß Krankheitsbilder wie seronegative primär chronische Polyarthritis oder pustuloulceröse Pyodermie, Epididymitis, Parotitis, nicht gonorrhöische Urethritis oder aber Erythema nodosum unter Beachtung rezidivierender aphthöser Erscheinungen, dem MB zugeordnet werden können (64).

4.5. Labordiagnostik

Im akuten Schub findet man bei allen Patienten mit MB eine erhöhte BKS, Leukozytose sowie eine Erhöhung der Gamma-Globuline im Serum. Die Untersuchung auf C-reaktives Protein fällt positiv aus. Besondere Erwähnung verdient die Tatsache, daß die Migration und Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten im Vergleich zu den gesunden Probanden eindeutig gesteigert ist (37). Diese Erhöhung konnte bei Patienten mit RBA nicht gefunden werden.

DJAWARI et al. (38) untersuchten in jüngster Zeit immunologische Parameter bei 20 Patienten mit MB und 20 Patienten mit RBA. Das Ergebnis dieser Untersuchung geht aus Tabelle 10 hervor.

Tab. 10 Immunologische Parameter untersuchter Patienten mit benigner rezidivierender Aphthosis und Morbus Behçet
Aus DJAWARI (38)

		RBA	M. Behçet
Immunglobuline im Serum	IgG	normal	meist erhöht
	IgM	normal	normal
	IgA	normal	normal
Lymphozyten im Blut	B-Zellen	normal	normal
	T-Zellen	normal	normal
LTT mit PHA 1)		meist vermindert	normal
Pathergie		negativ	im Schub positiv
Mikrophagen - Funktion	Phagozytose aktiver C.alb.	normal	normal
	Phagozytose hitzeinaktiv. C. albicans	normal	normal
	Intrazelluläre Abtötung von C. albicans	häufig vermindert	normal
	Oxydase- Aktivität	normal	normal
	Leukotaxis	normal	im Schub erhöht
	Chemotaxis	häufig vermindert	im Schub erhöht

- 1) LTT = Lymphozytentransformationstest
PHA = Phytämagglutinationstest

5. Material und Methoden

5.1. Material

1. Intraorales Sammelgefäß für Parotisspeichel nach SCHAEFER
(siehe Beschreibung im Text)
2. Laser-Nephelometer (Behring)
3. Antiseren gegen Human IgG, Human IgA, Human IgM
von Kaninchen (Behring-Werke)
4. Behring LN-Küvetten (Sarstedt)
5. Primo-Einmaltuberkulinspritzen 1 ml
6. Terumo-Einmalnadel Nr. 12 Luer
7. Hettich Rotomagna Zentrifuge (3000 UpM=2100 g)
8. Lohmann OP-Kompressen aus Baumwolle
9. Sarstedt Reagenz- und Zentrifugenröhrchen (500 No 55.484)
10. Reagenzgläser
11. Eppendorff - Hubkolbenpipetten

5.2. Patienten- und Kontrollkollektive

Zur Untersuchung der biorhythmischen Gegebenheiten wurde ein Kollektiv von 30 Kontrollpersonen herangezogen, 19 männlichen und 11 weiblichen Geschlechts. Die Kontrollpersonen rekrutierten sich zum Teil aus stationären Patienten der Universitätsklinik Erlangen, wobei solche mit bekannten Immundefekten, mit Diabetes mellitus (24) und Psoriasis ausgeschlossen waren, zum anderen Teil aus Studenten der Erlanger Universität.

Als Patientenkollektiv mit rezidivierender benigner Aphthosis (RBA) wurden Personen herangezogen, deren Erkrankung bereits früher oder zum Zeitpunkt dieser Studie an der Hautklinik ambulant diagnostiziert wurde, sowie Studenten mit bekannter RBA. Es ergab sich dabei eine Gruppe von 9 weiblichen und 10 männlichen Patienten im Alter zwischen 20 und 58 Jahren (Siehe Tabelle 11).

Außerdem wurden 5 männliche und 4 weibliche Patienten im Alter zwischen 16 und 51 Jahren untersucht, bei denen die Diagnose Morbus Behcet (MB) gesichert war.

Tab. 11 Alter und Geschlecht der untersuchten Personen im Einzelnen

Kontrollen			
Nr.	Name	Alter	Geschlecht
1	G.R.	21	m
2	E.M.	26	m
3	L.B.	28	m
4	M.F.	66	w
5	F.J.	31	m
6	T.H.	38	m
7	N.H.	36	m
8	L.E.	59	m
9	W.A.	50	w
10	P.J.	48	w
11	B.W.	25	m
12	S.G.	32	m
13	G.E.	54	w
14	P.D.	15	w
15	B.E.	40	w
16	B.P.	17	m
17	S.M.	23	m
18	F.G.	35	m
19	S.A.	25	m
20	L.W.	52	m
21	R.K.	50	w
22	Z.C.	23	w
23	S.M.	20	m
24	D.H.	31	m
25	E.U.	22	w
26	H.R.	58	w
27	L.H.	41	w
28	P.L.	56	m
29	R.A.	51	m
30	W.M.	45	w

19 männlich
11 weiblich n = 30

Tab.11 Alter und Geschlecht der untersuchten Personen
im Einzelnen (Fortsetzung)

RBA				MB			
Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Nr.	Name	Alter	Geschlecht
31	M.H.	30	w	50	T.T.	25	w
32	W.H.	42	m	51	S.S.	46	m
33	K.T.	25	m	52	L.J.	47	w
34	R.K.	56	w	53	H.H.	43	m
35	M.H.	58	w	54	H.E.	32	w
36	U.W.	36	m	55	B.M.	16	m
37	S.W.	52	m	56	L.D.	19	w
38	S.D.	46	m	57	F.G.	22	m
39	H.D.	27	m	58	gestrichen		
40	G.T.	28	m	59	M.H.	51	m
41	K.F.	41	m				
42	S.G.	26	w				
43	H.W.	20	w	5 männlich			
44	B.C.	25	w	4 weiblich	n= 9		
45	S.W.	27	m				
46	K.M.	23	w				
47	K.L.	23	w				
48	F.H.	43	w				
49	T.P.	30	m				

10 männlich
9 weiblich n= 19

Außer den studentischen Patienten mit RBA wurden für diese Untersuchung alle Patienten mit RBA und MB für den Zeitraum der Untersuchung stationär aufgenommen oder sie waren bereits stationär.

5.3. Methoden

5.3.1. Probenentnahme

Die Entnahme von Speichel und Blut erfolgte alle 6 Stunden mit Beginn um 8 Uhr (8, 14, 20, 2, 8). Die letzte Messung wurde um 8 Uhr des darauffolgenden Tages durchgeführt. Zu den beiden 8-Uhr-Messungen waren die Probanden nüchtern, ihr weiterer Tagesablauf wurde jedoch durch die Untersuchung nicht beeinflusst. Lediglich für die nächtliche Probenentnahme mußte die Nachtruhe für etwa 1 Stunde unterbrochen werden.

5.3.2. Blutentnahme und Trennung des Serums

5 - 10 ml Venenblut erhält man durch Punktion einer Armvene (verwendet wurden hier 10 ml Monovetten mit Einmalkanüle No. 2). Das Venenblut soll zunächst auf Zimmertemperatur abkühlen, bevor es in einer Kühlzentrifuge (HETTICH-Rotomagna) bei 2100 g und 4°C 10 Minuten zentrifugiert wird. Anschließend wird das Serum vorsichtig abgehebert und 1 ml davon in einem beschrifteten Plastikröhrchen bei -18°C tiefgefroren.

5.3.3. Gewinnung und Aufbereitung der Speichelpuben

Zwei Methoden standen für die Speichelsammlung zur Verfügung:

5.3.3. 1. Methode nach CURBY (29)

Das Curby-Cup (CC) stellt eine aus Plexiglas gedrehte Scheibe dar, in die ein Saugring, eine Sammelkammer, sowie seitlich Schläuche für Luftzufuhr, Speichelablauf und Vakuum eingelassen sind.

Nach abtrocknen der Umgebung des Parotisausführungsganges mit Hilfe eines Mulltupfers, erkennt man den Ausführungsgang der Drüse an der spontanen Tropfenbildung aus serösem Speichel. Ein Gummiballon am Ende des Saugringschlauches wird vollständig ausgepreßt und das CC auf den Ausführungsgang plziert. Bei Entlastung des Gummiballons entsteht ein ausreichendes Vakuum im Saugring, um das CC intraoral zu fixieren. Über den Sammelkammerschlauch wird der Speichel nach außen abgeleitet und in einem Plastikröhrchen gesammelt. Nach 20 Minuten liegt die gewonnene Menge bei etwa 400 bis 1000 µl Speichel. Zur Entfernung des CC wird der Saugring belüftet.

5.3.3.2. Intraoraler Kollektor nach Schaefer (119)

Material: Flexibles, durchsichtiges Plexiglas. Das Sammelgefäß besitzt eine konvexe, geschlossene und eine glatte, halboffene Seite. Nachdem man den Ductus parotidues entsprechend der obigen Beschreibung aufgesucht hat, setzt man den Kollektor mit dem offenen Teil auf den Ausführungsgang. Durch leichten Druck auf die konvexe Membran entweicht

etwas Luft aus der Kammer, wodurch ein Vakuum entsteht, daß das Gefäß hält. Nach 20 Minuten beträgt auch hier die gesammelte Menge 400 - 1000 μ l Speichel (Abb.7).

Beurteilung beider Methoden:

Trotz der angenehmeren subjektiven Empfindung für den Probanden bei der erstbeschriebenen Methode, entschied sich der Verfasser für die Methode nach Schaefer aus folgenden Gründen:

1. Leichtere Herstellbarkeit
2. Gute Reinigungsmöglichkeit
3. Bequeme Applikations- und Entnahmemöglichkeit

Demgegenüber stehen einige wesentliche Nachteile des Curby-Cup

1. Wegen der notwendigen Schlauchverbindungen entsteht ein großes Totraumvolumen; daher nicht für eine quantitative Speichelsammlung geeignet.

2. Aufwendige Herstellung

3. Kleine Sammelkammer, dadurch leichtes Verrutschen.

Durchführung der Probenentnahme mit dem Sammelgefäß nach Schaefer:

Für jeden Patienten verwendet man für einen Entnahmezyklus (= 5 Probeentnahmen) ein Sammelgefäß, das zwischen den Entnahmezeiten gut mit einem milden Handdesinfektionsmittel (Forlan ^R) gereinigt wird, das man anschließend durch gründliches Spülen mit Wasser vollständig entfernt. Zum Abtrocknen des Gefäßes eignet sich ein Mulltupfer.

Nach Beendigung des Entnahmezyklus verwirft man das Sammelgefäß, das als Infektiös anzusehen ist.

Zur Volumenmessung des jeweils gesammelten Speichels zieht man ihn mit einer Tuberkulinspritze (Primo-Tuberkulin-Einmalspritzen 1 ml), die mit einer abgewinkelten Einmalnadel (Terumo Nr. 12) versehen ist, auf. Nach Ablesen des Volumens mit Hilfe der eingepprägten Mikrolitereinteilung, verbringt man die Probe in ein verschließbares Plastikreagenzglas (Sarstedt Reagenz- und Zentrifugenröhrchen 500). Bis zur weiteren Verarbeitung wird sie bei -18°C tiefgefrohren (34).

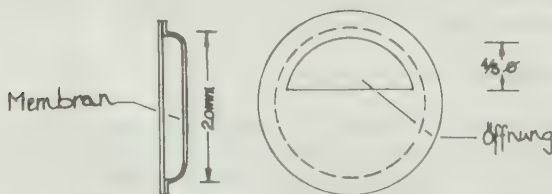


Abb. 7

Intraorales Sammelgefäß
für Parotisspeichel

5.3.4. Bestimmung der Immunglobuline in Serum und Speichel

5.3.4.1. Laser-Nephelometrie

Die Laser-Nephelometrie erwies sich als eine geeignete und ausreichend genaue Methode zur Bestimmung der Immunglobulinkonzentration in Serum und Speichel (7,130)

Prinzip:

Durch eine Antigen-Antikörperreaktion wird mit dem zu bestimmenden Immunglobulin in der Serumverdünnung ein Komplex gebildet. Eine Halbmikroeinwegküvette (Behring LN -Küvetten Fa. Sarstedt), die mit dem Reaktionsgemisch gefüllt ist, bringt man in den Strahlengang eines Helium-Neon-Lasers. Der direkte Laserstrahl wird im Gerät (Behring-Laser-Nephelometer) hinter der Küvette ausgeblendet. Gemessen wird die Intensität des an den Antigen-Antikörper-Komplexen gestreuten Lichtes in einem definierten Streuwinkel. Im Meßbereich ist die Intensität eine stetige Funktion der Immunglobulinkonzentration.

5.3.4.2. Aufnahme von Referenzkurven

Zunächst muß an jedem Tag, an dem die Messungen durchgeführt werden, eine Eichkurve erstellt werden, die nur an diesem Tag Gültigkeit besitzt. (Abb.8-10)

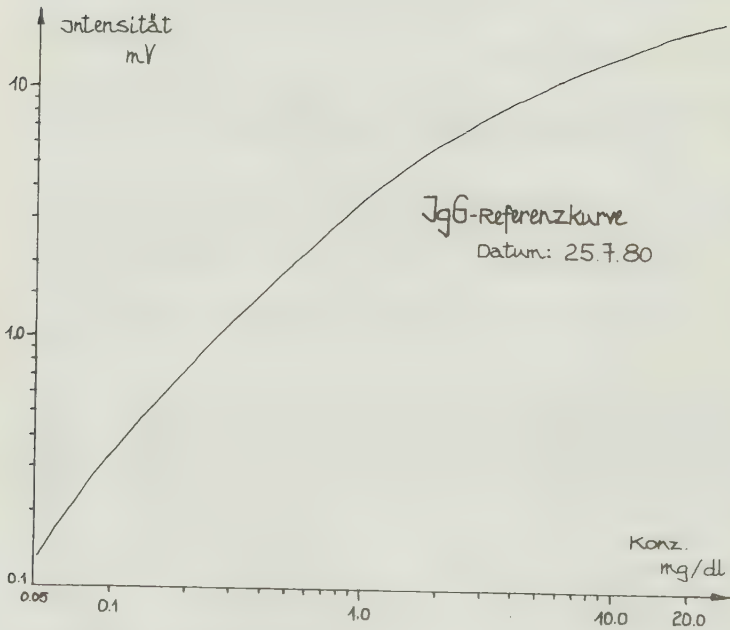


Abb. 8 Ordinate : Intensität des Laserlichts hinter der Probe
Abszisse : Konzentration der gemessenen Probe

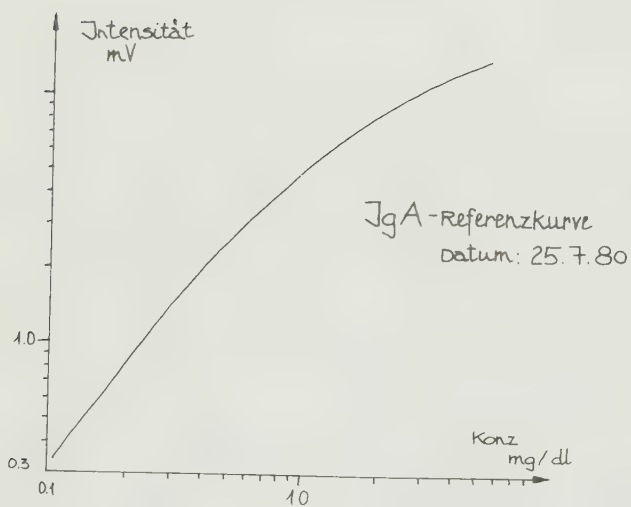


Abb. 9

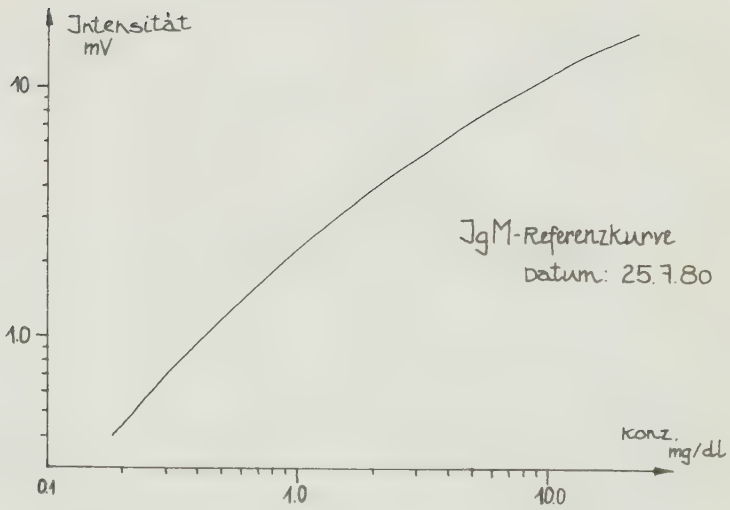


Abb. 10

Getrennt für jedes Immunglobulin pipettiert man eine definierte Menge der einzelnen Verdünnungsschritte in je eine Einwegküvette (Behring–LN-Küvetten, Sarstedt). Für IgG sind dies 10 Mikroliter, für IgA und IgM 100 Mikroliter. Die Küvette darf nur an den dafür vorgesehenen geriffelten Griffflächen angefaßt werden und muß auch für die Dauer der Reaktion vor Staub geschützt werden. Zu allen Pipettiervorgängen sind Hubkolbenpipetten (Eppendorf) zu verwenden.

Anschließend setzt man jeweils 200 Mikroliter des entsprechenden Antiserums das zuvor 1 : 5 verdünnt wurde dem Ansatz zu. Vom Moment des Zupipettierens wird die Reaktionszeit gemessen, die 1 Stunde beträgt. Nach Ablauf dieser Zeit bleibt der Meßwert für die Dauer von etwa 15 Minuten konstant, um danach wieder abzufallen, da die instabilen Antigen-Antikörperkomplexe wieder zerfallen.

Für die Auswertung der Messungen stand dem Verfasser ein Kleincomputer zur Verfügung (DIEHL-electronic), dem eine Referenzkurve mit maximal 6 Meßpunkten eingegeben werden kann. Bei der Probenmessung berechnet er aus dem Meßwert in Millivolt automatisch die Konzentration in mg/dl.

5.3.4.3. Messung der Probandenseren

Die Seren werden nach dem Auftauen und Erwärmen auf Zimmertemperatur grundsätzlich 1 : 101 verdünnt, zum Beispiel 50 Mikroliter Serum + 200 Mikroliter isotonische NaCl-Lösung (Isoton-PFRIMMER), die Antiseren dagegen grundsätzlich 1 : 5, zum Beispiel 25 Mikroliter Antiserum + 100 Mikroliter isotonische NaCl-Lösung. Das Einpipettieren in Einwegtüten erfolgt nach dem Pipettierschema (Tab.12).

Tab.12 Pipettierschema für die Bestimmung der Immunglobulinkonzentration im Serum

Messung von	Antiserum-verdünnung	Probanden-serumverdünnung	Volumen d. Serumverdünnung	Antiserum volumen
IgG	1 : 5	1 : 101	10 ul	200 ul
IgA	1 : 5	1 : 101	100 ul	200 ul
IgM	1 : 5	1 : 101	100 ul	200 ul

Die Reaktionszeit beträgt auch hier 1 Stunde

Mit Hilfe des im Lasernephelometer integrierten Digitalvoltmeters erhält man für eine bestimmte Probe die Strahlungsintensität in Millivolt(mV). Aus der zugehörigen Referenzkurve liest man die entsprechende Konzentration in mg/dl = mg% = mg/100 ml ab. Die abgelesene Konzentration ist mit dem eingesetzten Serumverdünnungsfaktor zu multiplizieren, z.B. 101 bei den Probandenseren.

5.3.4.4. Messung der Speichelproben

Nach dem Auftauen und Erwärmen auf Zimmertemperatur zentrifugiert man bei 2100 g 15 Minuten. Danach erfolgt die Messung der Speichelproben analog zu den Probenseren aus dem Überstand des Zentrifugats. Wegen der zu erwartenden kleineren Konzentrationen, werden die Speichelproben unverdünnt bzw. nur 1 : 5 im Falle des IgA verdünnt. Die einpipettierte Speichelmenge beträgt immer 100 Mikroliter. Es ergibt sich folgendes Pipettierschema: Tab.

Tab.13 Pipettierschema für die Bestimmung der Immunglobulinkonzentration im Speichel

Messung von	Antiserum-verdünnung	Speichel-verdünnung	Volumen d. Speichels	Antiserum-volumen
IgG	1 : 5	unverdünnt	100 ul	200 ul
IgA	1 : 5	1 : 5	100 ul	200 ul
IgM	1 : 5	unverdünnt	100 ul	200 ul

Die Reaktionszeit beträgt 1 Stunde.

Nach Ablesen der Intensität in mV und Feststellung der Konzentration in mg/dl mit der entsprechenden Referenzkurve, können die notwendigen Berechnungen durchgeführt werden. Wie wir aus eingehenden Untersuchungen wissen, hängt die Konzentration der Immunglobuline vom Speichelfluß ab. Um ein vom Speichelfluß unabhängiges Maß für die Konzentration der Immunglobuline zu erhalten, bildet man das Produkt aus Speichelfluß pro Minute und gefundener Immunglobulinkonzentration. Dieses Produkt wird Immunglobulinsekretion genannt.(40)

Beispiel: Bei einem Probanden wurden in $t = 35$ Minuten $V = 500$ ul Speichel gewonnen. Es ergibt sich daraus ein Speichelfluß von $v/t = 14,3$ ul/Min. Aus der Messung erhält man $c = 21,95$ mg/dl. Die Immunglobulinsekretion ergibt sich dann zu

$$V/t \times c = 14,3 \text{ ul/min} \times 21,95 \text{ mg/dl} = 3,14 \text{ ug/min.}$$

6. Ergebnisse

6.1. Speichel

6.1.1. Speichelfluß

Der Speichelfluß gemessen in $\mu\text{l}/\text{min}$ war bei den Patienten mit RBA und MB gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Für diese beiden Kollektive lag das Maximum der Mittelwerte im Tagesrhythmus zwischen dem 2. und dem 3. Meßzeitpunkt, also zwischen 14 und 20 Uhr.

Auffälligerweise liegen bei den Patienten mit RBA und MB die 8 Uhr-Nüchternwerte des folgenden Tages, also zum 5. Meßzeitpunkt, im Mittel höher als zum 1. Meßzeitpunkt; so beträgt bei der MB-Gruppe der 2. 8-Uhr-Wert $53,4 \pm 49,7 \mu\text{l}/\text{min}$ gegenüber dem 1. 8-Uhr-Wert von nur $44,2 \pm 24,3 \mu\text{l}/\text{min}$. Bei der RBA-Gruppe wurde für den zweiten 8-Uhr-Wert ein Mittel von $49,3 \pm 68,1 \mu\text{l}/\text{min}$ gegenüber einem zweiten 8-Uhr-Wert von nur $42,0 \pm 42,0 \mu\text{l}/\text{min}$ berechnet.

Für alle drei Kollektive ließ sich ein Minimum des Speichelflusses für den 4. Meßzeitpunkt, also für den 2-Uhr-Wert, bestimmen (Abb.11 und Tab.14)

Es beträgt für die Kontrollgruppe $17,9 \pm 14,3 \mu\text{l}/\text{min}$, für die RBA-Gruppe $32,1 \pm 39,3 \mu\text{l}/\text{min}$ und für die MB-Gruppe $28,4 \pm 45,0 \mu\text{l}/\text{min}$. Obwohl sehr hohe Standardabweichungen vorliegen, kann dieser Verlauf im Sinne eines Biorhythmus gedeutet werden.

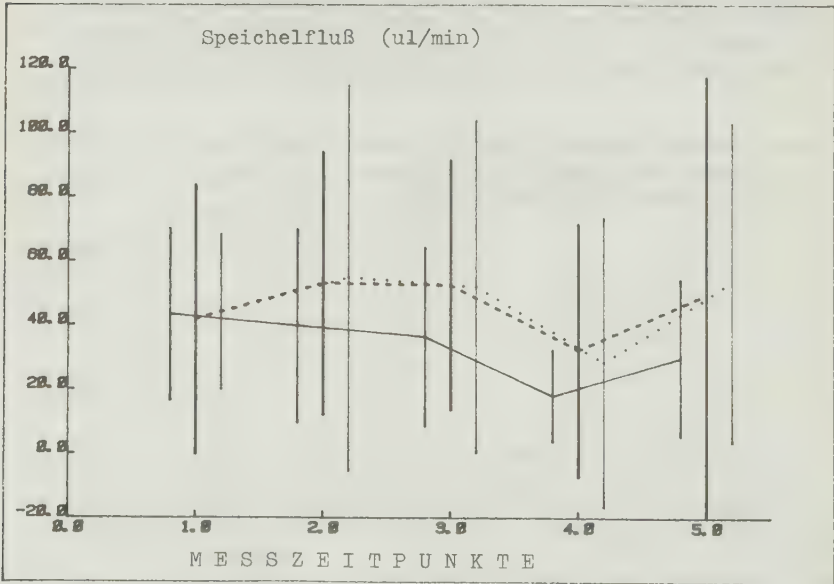


Abb. 11 Speichelfluß (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

— Kontrolle (n=30) M. Behcet (n=9) ---- Rezidivierende benigne Aphthosis (n=19)

Einheit $\mu\text{l}/\text{min}$

6.1.2. IgA-Konzentration im Speichel

Das Patientenkollektiv mit RBA lag mit einem Maximalwert von $13,7 \pm 10,2$ mg/dl um 20 Uhr (3. Meßzeitpunkt) und einem Minimalwert von $11,2 \pm 8,7$ mg/dl um 8 Uhr (5. Meßzeitpunkt) unter den Werten der Kontrollgruppe mit einem maximalen Mittelwert um 2 Uhr (4. Meßzeitpunkt) und einem minimalen Mittelwert 8 Uhr (1. Meßzeitpunkt) von $20,1 \pm 23,2$ mg/dl.

Auch die MB-Gruppe lag meistens unter dem Niveau der Kontrollgruppe, hat jedoch ein nächtliches Maximum um 2 Uhr (4. Meßzeitpunkt) von $33,6 \pm 32,5$ mg/dl.

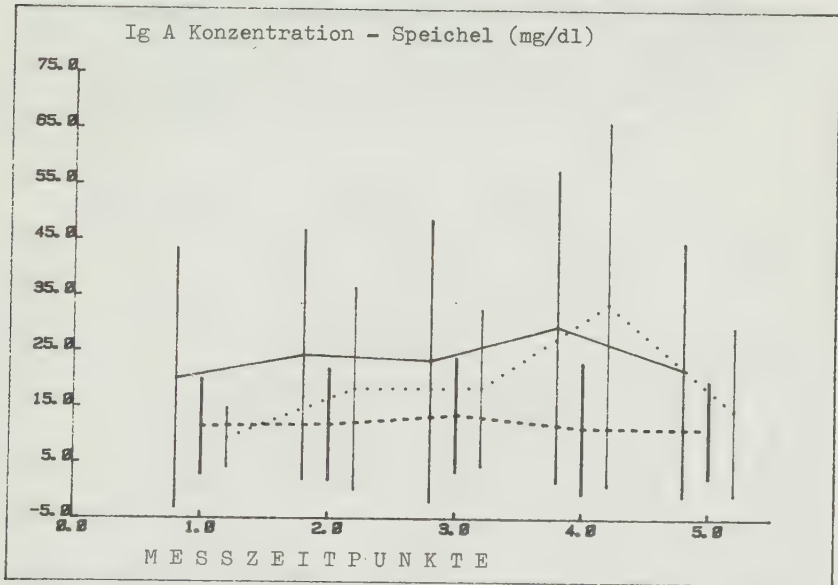


Abb. 12 IgA-Konzentrationen im Speichel
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

— Kontrolle (n=30) M. Behcet (n=9) ---- Rezidivierende benigne Aphthosis (n=19)
Einheit mg/dl

Auffallend sind die gemeinsamen Maxima um 2 Uhr nachts für die Kontrollgruppe wie für die MB-Gruppe, zumal für beide Kollektive auch Minima zu den beiden 8-Uhr-Werten zu erkennen sind, was im Sinne eines Biorhythmus gedeutet werden kann. Die Werte für die RBA-Gruppe nehmen jedoch an diesen Tagesschwankungen nicht Teil. (Tab.15 und Abb.12)

6.1.3. IgM-Konzentration im Speichel

Die Mittelwerte für die RBA-Gruppe lagen zu allen Meßzeitpunkten über, die Mittelwerte für die MB-Gruppe zu allen Meßzeitpunkten unter denen der Kontrollgruppe. Der 1. und 5. Meßzeitpunkt (beide 8-Uhr-Nüchternwerte) stellen für alle 3 Gruppen jeweils das Tagesminimum dar. Die Maxima sind für die einzelnen Gruppen nicht einheitlich. So stellt sich das Maximum für die Kontrolle mit $1,0 \pm 1,7$ mg/dl und für die RBA-Gruppe mit $1,5 \pm 2,4$ mg/dl im 3. Meßzeitpunkt dar, während es sich für die MB-Gruppe mit $0,6 \pm 0,6$ mg/dl in den 4. Meßzeitpunkt (2 Uhr) projiziert.

Der Tagesverlauf stellt sich insgesamt flach, ohne auffallende Maxima und Minima dar, so daß ein Biorhythmus nicht verifiziert werden kann.

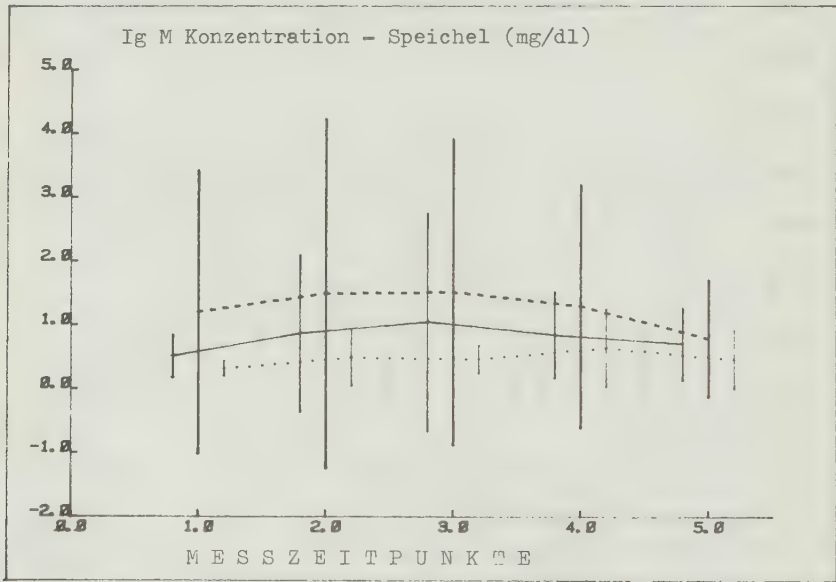


Abb. 13 IgM-Konzentrationen im Speichel zu den 5 Messzeitpunkten
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

— Kontrolle (n=30) M. Berget (n=9) ---- Rezidivierende benigne Aphthosis (n=19)
Einheit mg/dl

6.1.5 IgM-Sekretion im Speichel

Die RBA-Gruppe liegt mit ihren Sekretionen höher als die Kontrollgruppe. Bei der Behcet-Gruppe lagen 4 Tageswerte über der Kontrollgruppe. Gemeinsame Maxima oder Minima ließen sich nicht erkennen.

Für die RBA-Gruppe liegt das Minimum im 5. Meßzeitpunkt mit $0,3 \pm 0,6$ ug/min, das Maximum im 4. Meßzeitpunkt mit $0,6 \pm 1,2$ ug/min. Bei der Kontrollgruppe dagegen liegt das Minimum im 4., das Maximum im 2. Meßzeitpunkt, mit $0,1 \pm 0,1$ ug/min bzw. $0,3 \pm 0,2$ ug/min. Bei der Behcet-Gruppe schließlich findet sich ein Minimum zum 1. Meßzeitpunkt (8 Uhr), ein Maximum ebenfalls im 2. Meßzeitpunkt mit $0,2 \pm 0,1$ ug/min. bzw. $0,5 \pm 1,0$ ug/min.

Die Schwankungen erreichen keine Signifikanz, so daß ein Biorhythmus für die IgM-Sekretion im Speichel nicht verifizierbar ist (Tab.18 und Abb.15)

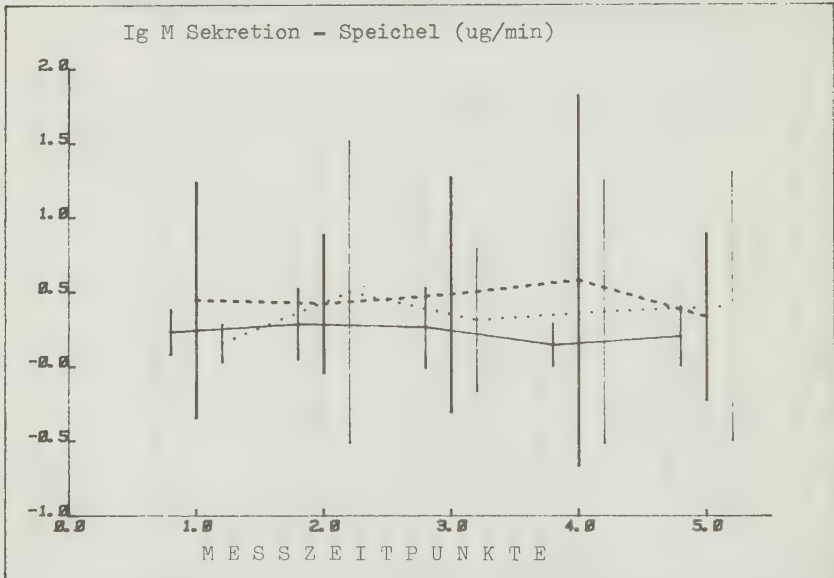


Abb.15 IgM- Sekretionsraten der Gl. parotis
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

— Kontrolle (n=30) - - - M. Behcet (n=9) - - - Rezidivierende benigne Aphthosis (n=19)
Einheit ug/min

6.1.6. IgG-Konzentrationen und -Sekretionen im Speichel

Bei der Messung der IgG-Konzentrationen im Speichel ließen sich keine sicheren Ergebnisse erzielen, da die bestimmten Werte meistens unter der durch die Referenzkurve (siehe Material und Methoden) festgelegten Meßgrenze des Nephelometers lagen.

Damit war natürlich auch eine Berechnung der IgG-Sekretionsraten im Speichel nicht möglich.

	8 Uhr	14 Uhr	20 Uhr	2 Uhr	8 Uhr	n
Kontrolle	45,3 ± 26,8	39,6 ± 30,1	36,3 ± 27,8	17,9 ± 14,3	29,6 ± 24,3	30
RBA	42,0 ± 41,9	53,0 ± 41,0	52,5 ± 38,9	32,1 ± 39,3	49,3 ± 68,0	19
MB	44,2 ± 24,3	54,7 ± 60,0	52,0 ± 51,7	28,4 ± 45,0	53,4 ± 49,7	9

Tab. 14 Speichelfluß [μ l/min]

	8 Uhr	14 Uhr	20 Uhr	2 Uhr	8 Uhr
Kontrolle	20,1 ± 23,2	24,3 ± 22,4	23,3 ± 25,3	29,6 ± 27,9	21,8 ± 22,7
RBA	11,5 ± 8,5	11,9 ± 10,0	13,7 ± 10,2	11,3 ± 11,7	11,2 ± 8,7
MB	9,6 ± 5,3	18,3 ± 18,1	18,5 ± 14,0	33,6 ± 32,5	14,4 ± 15,1

Tab. 15 IgA-Konzentration im Speichel [mg/dl]

	8Uhr	14Uhr	20Uhr	2Uhr	8Uhr
Kontrolle	$0,5 \pm 0,3$	$0,9 \pm 1,2$	$1,0 \pm 1,7$	$0,8 \pm 0,7$	$0,7 \pm 0,6$
RBA	$1,2 \pm 2,2$	$1,5 \pm 2,7$	$1,5 \pm 2,4$	$1,3 \pm 1,9$	$0,8 \pm 0,9$
MB	$0,3 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,6$	$0,5 \pm 0,5$

Tab. 16 IgM-Konzentration im Speichel [mg/dL]

	8Uhr	14Uhr	20Uhr	2Uhr	8Uhr
Kontrolle	$4,6 \pm 4,2$	$6,5 \pm 6,1$	$5,1 \pm 5,3$	$4,2 \pm 4,4$	$4,9 \pm 4,5$
RBA	$3,5 \pm 2,4$	$4,0 \pm 2,2$	$4,3 \pm 2,7$	$3,2 \pm 4,8$	$4,0 \pm 4,4$
MB	$4,2 \pm 3,1$	$5,4 \pm 4,8$	$6,9 \pm 4,1$	$5,1 \pm 4,1$	$4,9 \pm 4,5$

Tab. 17 IgA-Sekretion im Speichel [μ g/min]

	8Uhr	14Uhr	20Uhr	2Uhr	8Uhr
Kontrolle	$0,2 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,3$	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,2$
RBA	$0,5 \pm 0,8$	$0,4 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,8$	$0,6 \pm 1,2$	$0,3 \pm 0,6$
MB	$0,2 \pm 0,1$	$0,5 \pm 1,0$	$0,3 \pm 0,5$	$0,4 \pm 0,9$	$0,4 \pm 0,9$

Tab. 18 IgM-Sekretion im Speichel [μ g/min]

6.2. Serum

6.2.1. IgG-Konzentration im Serum

Die Meßwerte lagen bei allen drei Gruppen im Normbereich. Für die Kontrollgruppe betrug der höchste Mittelwert $1351,1 \pm 558,9$ mg/dl (20 Uhr), der niedrigste $1142,5 \pm 378,9$ mg/dl (8 Uhr = 5. Meßzeitpunkt). Für die RBA-Gruppe lag der Bereich der Mittelwerte zwischen $1151,7 \pm 344,8$ mg/dl (8Uhr = 5. Meßzeitpunkt) und $1298,3 \pm 582,4$ mg/dl (2 Uhr = 4. Meßzeitpunkt). Für die MB-Gruppe schließlich ergibt sich ein Minimum für 8 Uhr (1. Meßzeitpunkt) mit $1142,6 \pm 376,8$ mg/dl und ein Maximum mit $1352,9 \pm 534,1$ mg/dl um 20 Uhr. Außer einem gemeinsamen Minimum im 5. Meßzeitpunkt für die Kontrollgruppe und das RBA-Kollektiv, ergeben sich keine gemeinsamen Maxima oder Minima in den gemessenen IgG-Konzentrationen. Die Tagesverläufe überschneiden sich, so daß eine Interpretation im Sinne eines Tagesrhythmus nicht möglich ist. (Abb.16, Tab.19)

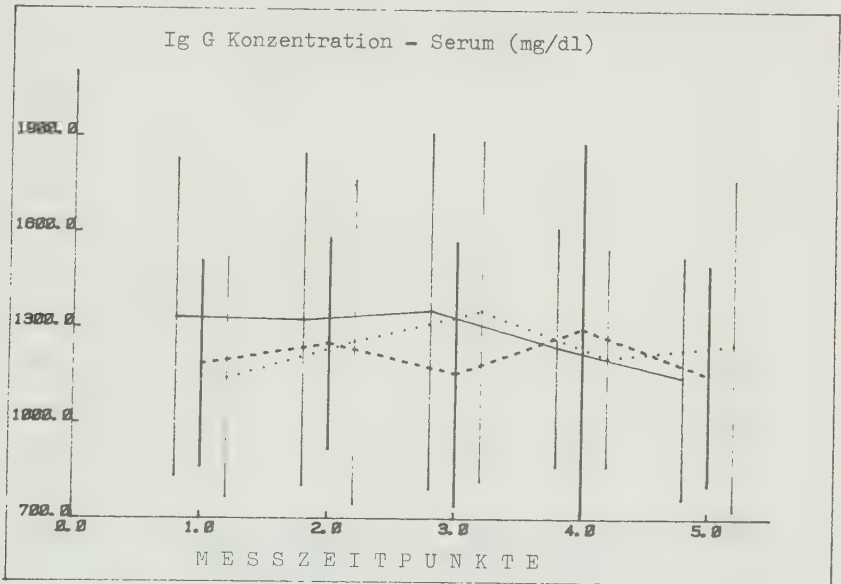


Abb.16 IgG-Konzentrationen im Serum

(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

— Kontrolle
(n=30)

..... M. Behcet
(n=9)

--- Rezidivierende
benigne Aphthosis
(n=19)

Einheit mg/dl

6.2.2. IgA-Konzentrationen im Serum

Die Mittelwerte der IgA-Konzentrationen im Serum bei Patienten mit MB lagen zu allen Meßzeitpunkten über denen der Kontrollgruppe. Der höchste Mittelwert für die MB-Gruppe betrug um 14 Uhr $304,8 \pm 175,0$ mg/dl, für die Kontrollgruppe $208,1 \pm 112,7$ mg/dl um 2 Uhr. Der niedrigste errechnete Mittelwert für die Kontrollgruppe beträgt dagegen $194,8 \pm 88,5$ mg/dl um 8 Uhr (5. Meßzeitpunkt), während das Minimum für die MB-Gruppe mit $283,9 \pm 120,0$ mg/dl im 4. Meßzeitpunkt (2 Uhr) liegt.

Das Niveau der IgA-Konzentrationen der RBA-Patienten ist im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger. So beträgt hier der höchste Mittelwert $208,1 \pm 112,7$ mg/dl um 2 Uhr, der niedrigste Mittelwert $188,5 \pm 105,2$ mg/dl um 20 Uhr.

Gleichmäßige biorhythmische Schwankungen die auf das Vorhandensein eines Tagesrhythmus hindeuten, lassen sich jedoch nicht erkennen. (Abb.17, Tab.20)
Außerdem lagen alle Werte im Normalbereich.

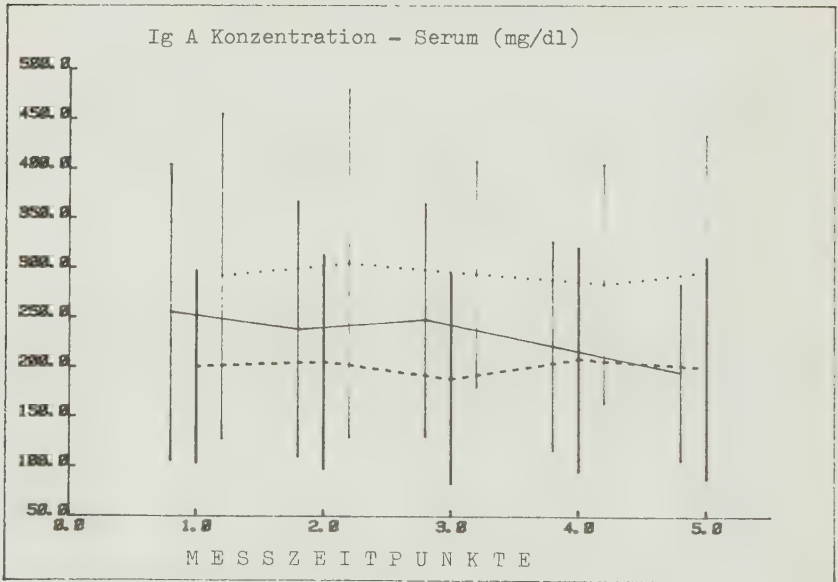


Abb. 17 IgA-Konzentrationen im Serum

(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

— Kontrolle
(n=30)

..... M. Behcet
(n=9)

---- Rezidivierende
benigne Aphthosis
(n=19)

Einheit mg/dL

6.2.3. IgM-Konzentration im Serum

Wie bei der Serum IgA-Konzentration kann auch bei der IgM-Konzentration für das RBA-Kollektiv ein niedrigeres Niveau im Tagesverlauf festgestellt werden. So beträgt der höchste Mittelwert für die Kontrollgruppe $149,7 \pm 86,7$ mg/dl um 8 Uhr (1. Meßzeitpunkt), für die RBA-Gruppe nur $103,0 \pm 75,0$ mg/dl, der tiefste Mittelwert für die Kontrollgruppe $125,1 \pm 68,3$ mg/dl, für die RBA-Gruppe nur $87,4 \pm 60,2$ mg/dl um 8 Uhr (5. Meßzeitpunkt).

Der Tagesverlauf der MB-Gruppe schneidet sich mit dem Verlauf der Kontrollgruppe. Hier beträgt das Minimum $135,4 \pm 63,1$ mg/dl um 8 Uhr (1. Meßzeitpunkt), das Maximum $146,0 \pm 46,5$ mg/dl um 8 Uhr (5. Meßzeitpunkt).

Aus den im Tagesverlauf alternierenden Mittelwerten lassen sich keine gemeinsamen Maxima oder Minima erkennen, die auf das Vorhandensein eines Biorhythmus schließen lassen. (Abb.18, Tab.21)

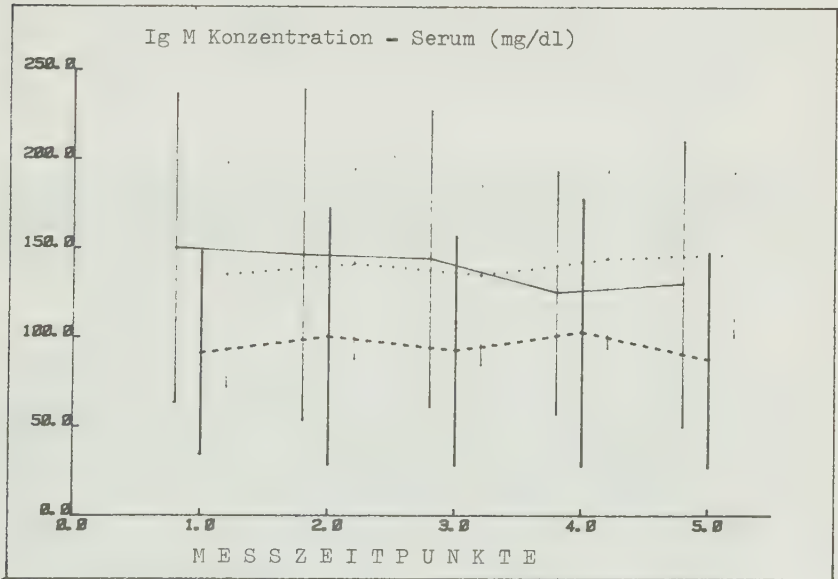


Abb. 18 IgM-Konzentrationen im Serum

(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen)

— Kontrolle (n=30) M. Behcet (n=9) ---- Rezidivierende benigne Aphthosis (n=19)

Einheit mg/dl

	8 Uhr	14 Uhr	20 Uhr	2 Uhr	8 Uhr	n =
Kontrolle	1329,5 ± 497,8	1322,7 ± 521,6	1351,7 ± 558,9	1237,6 ± 373,5	1142,5 ± 379,9	30
RBA	1186,5 ± 322,8	1250,1 ± 331,8	1155,8 ± 414,9	1298,3 ± 582,4	1151,7 ± 344,8	19
MB	1142,6 ± 376,8	1255,3 ± 508,5	1352,9 ± 534,1	1207,4 ± 341,2	1247,1 ± 519,5	9

Tab. 19 IgG-Konzentration im Serum [mg/dL]

	8 Uhr	14 Uhr	20 Uhr	2 Uhr	8 Uhr
Kontrolle	254,8 ± 149,1	237,9 ± 128,3	247,3 ± 117,1	221,3 ± 105,0	194,8 ± 88,5
RBA	200,8 ± 96,5	205,7 ± 107,5	188,5 ± 105,2	208,1 ± 112,7	199,6 ± 111,0
MB	292,1 ± 163,9	304,8 ± 175,0	293,7 ± 113,9	283,9 ± 120,0	296,2 ± 137,7

Tab. 20 IgA-Konzentration im Serum [mg/dL]

	8 Uhr	14 Uhr	20 Uhr	2 Uhr	8 Uhr
Kontrolle	149,9 ± 86,7	145,9 ± 92,8	144,0 ± 83,3	125,0 ± 68,3	130,0 ± 80,4
RBA	91,4 ± 56,9	100,4 ± 72,0	92,5 ± 64,4	105,0 ± 75,0	87,4 ± 60,2
MB	135,4 ± 63,0	141,3 ± 53,8	135,0 ± 50,6	144,4 ± 50,3	147,0 ± 46,5

Tab. 21 IgM-Konzentration im Serum [mg/dL]

7. Diskussion

Die inter- und intraindividuellen Schwankungen von Proteinkonzentrationen im Parotisspeichel, scheinen ein Charakteristikum dieses Körpersekretes zu sein und wurden schon bei verschiedenen Autoren beschrieben (31,34). Genauere Betrachtung dieser Eigenschaft führte zur Feststellung von Biorhythmen im menschlichen sowie im tierischen (121) Speichel. So konnten DAWES et al. (38,39,40) im Speichel von Gesunden einen Biorhythmus der Speichelflußrate (Akrophase 15.36 Uhr $\pm$ 20 Minuten), der Gesamtproteine, sowie der Mineralien Kalium und Natrium nachweisen. Allerdings konnten biorhythmische Schwankungen im Falle der Speichelflußraten nur im unstimulierten Speichel festgestellt werden, während stimulierter Speichel keinem Biorhythmus unterlag. FERGUSON et al. (56) untersuchten circadiane Variationen der Sekretionsgeschwindigkeit der Parotis, ohne einen Biorhythmus zu finden, der für alle untersuchten Individuen identisch war.

Auch menschliches Serum wurde auf tagesrhythmische Schwankungen seiner zellulären Bestandteile und Proteine untersucht. REINBERG et al. (109) berechnete anhand eines Kollektives aus 6 gesunden Männern und 3 gesunden Frauen einen circadianen Biorhythmus für die Leukozytenzahl, die Gesamtproteine, sowie die Immunglobuline IgG, IgA und IgM, der seine Akrophase, d.h. den Zeitpunkt der größten Änderung des betreffenden Parameters zwischen 13 und 17 Uhr besitzt.

Die Schwierigkeiten, im menschlichen Parotisspeichel und letztendlich auch im Serum einen Biorhythmus in Bezug auf die Immunglobulin-Produktion und -Sekretion zu bestimmen, sind unter anderem darin begründet, daß dieser einer Vielzahl endogener und exogener Einflüsse unterliegt (4). So sind zahlreiche Zeitgeber wie der Hell-Dunkel-Wechsel, soziale Kontakte oder die Zeiten der Nahrungsaufnahme von erheblicher Bedeutung für die Synchronisation eines Biorhythmus. Zwar wurden einige dieser Parameter durch die erfolgte Klinikaufnahme gleichgeschaltet (Zeiten der Nahrungsaufnahme, Hell-Dunkelwechsel), andere blieben dabei unbeeinflusst. Zudem wissen wir von der Abhängigkeit der Speichелеigenschaften (mukös oder serös) und des Speichelflusses von Sympatotonus oder auch optischen Eindrücken. In diesem Sinne kann es als Ausdruck psychischer Belastung gewertet werden, wenn die Stärke des Speichelflusses bei der ersten Speichelentnahme (1. Meßzeitpunkt um 8 Uhr nüchtern) bei Patienten mit MB und RBA im Mittel den kleinsten Wert ergab. Untersuchungen von EPSTEIN et al. (52) über die psychologischen Aspekte des MB, insbesondere der Rollenunsicherheit der Patienten in neuen Situationen (hier Kliniksituation), bekommen dabei besondere Bedeutung. Ein erhöhter Sympatikotonus führt außerdem über eine dadurch bedingte Abnahme des Speichelflusses (wenig muköser Speichel), zu einer Verlängerung der Entnahmezeiten. SCHÜLE (122) stellte jedoch fest, daß sowohl im Parotis- als auch im Submandibularispeichel nach genügend langer Sekretion der Eiweißgehalt des Sekretes stark abnimmt. So erhält man nach einer Entnahmezeit von ca. 40 Minuten einen praktisch eiweiß-

freien Speichel. Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit die Entnahmezeit nur selten auf über 40 Minuten ausgedehnt und wenn doch, ergibt sich kein Hinweis auf besonders erniedrigte Eiweißgehalte.

Die Forderung nach einer für den Patienten angenehmen und für den Untersucher zuverlässigen Speichelsammelmethode veranlaßte den Verfasser, sich für obenbeschriebenes intraorales Sammelgefäß zu entscheiden. Hierbei mußte allerdings beachtet werden, daß eine genaue Instruktion des Patienten erforderlich ist, um zu verhindern, daß das Gefäß durch Kau- oder Zungenbewegungen verrutscht oder umkippt. Ferner muß das Sammelgefäß als intraoraler Fremdkörper aufgefaßt werden, der seinerseits den Speichelfluß anregt.

Bewußt wurde hier auf eine Stimulation des Speichelflusses, beispielsweise mit Zitronensäure oder "Carbowax" verzichtet, wie bei anderen Autoren beschrieben (12,22,50,85,91,136, 140), da diese Manipulation für eine biorhythmische Untersuchung ungeeignet erscheint, zumal von DAWES et al. (32,33) darauf hingewiesen wird, daß unter stimulierten Verhältnissen der im Spontanspeichel nachgewiesene Biorhythmus des Eiweißgehaltes nicht mehr verifizierbar ist. Außerdem fällt im Literaturvergleich auf, daß bei Untersuchungen, die im stimulierten Parotisspeichel durchgeführt wurden, die Mittelwerte der Immunglobulinkonzentrationen stets niedriger liegen als bei Untersuchungen ohne Stimulation, was sich aus einem Verdünnungseffekt bei gleichbleibender Proteinproduktion erklärt (Tab.22).

Über den Zusammenhang der Krankheitsbilder des MB und der RBA mit dem Gehalt an Immunglobulinen in Serum und Speichel, sowie anderen Körpersekreten sind verschiedene, teils widersprüchliche Veröffentlichungen erfolgt (1,73,85,92). So fand KHAZANOVA (73) bei Patienten mit RBA keinen Unterschied in der IgG, IgA und IgM-Konzentration des Parotisspeichels im Vergleich zum Normalkollektiv. LEHNER (85) hingegen stellte erhöhte Serumwerte für IgA und IgG bei Patienten mit RBA im Vergleich zu normalen Kontrollen fest. Die IgA-Konzentration im Speichel zeigte jedoch wenig Abweichung zwischen Kontrollen und Patienten. Neuere Untersuchungen von LEHNER (92) ergaben eine Erhöhung von Serum-IgA bei bestimmten Typen des MB. Parotisspeichelskonzentrationen von IgA hingegen eine Erniedrigung. HAIM hingegen wies eine minimale Erhöhung von IgG, IgA und IgM im Serum von MB-Patienten nach, die sich im akuten Schub befanden. Tatsächlich kann in der vorliegenden Arbeit über die IgA-Konzentration im Serum ebenfalls eine leichte Erhöhung, im Parotisspeichel eine Erniedrigung der IgA-Konzentration bei MB sichtbar gemacht werden. Einerseits spielt das IgA-System eine wichtige Rolle bei der Infektabwehr (9,11,12,13, 14,15,21,28,68), andererseits beschreiben LEHNER und BARNES (91) überdies einen phagozytoseblockierenden Effekt durch Immunkomplexe vom IgA-Typ, der der Steigerung der Chemotaxis von Granulozyten, die durch IgG-Immunkomplexe induziert wird, entgegenwirkt (71). Dieser IgA-Effekt würde dann bei Patienten mit MB wegfallen und zu einer gesteigerten Chemotaxis führen, was sich in Arbeiten von DJAWARI und HORNSTEIN (37) bestätigte, die bei der Untersuchung des zellulären Immunstatus bei Patienten mit MB gegenüber Normalpersonen eine Steigerung der Migration und Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten fanden.

Tab. 22 Immunoglobulinkonzentrationen im Parotispeichel
Ergebnisse in der Literatur [mg/dl]

Autoren	Methode	Speichel- stimulation	n	Ig G	Ig A	Ig M
Tomasz, Ziege (Barré, 1963) (40)	SRID *	ja	6	0,0	2,75	0,49
Grodzicker, Tomasz 1965 (21)	SRID	?	12	—	28,0	—
Gabl 1966 (61)	SRID	?	6	—	2,8	—
Haworth, Dilling 1966 (68)	SRID	nein	10	—	6,0	—
Clancy et al. 1967 (22)	EID *	ja	18	0,0	9,5	0,0
Douglas et al. 1967 (50)	SRID	ja	4	—	46,0 **	—
Smith et al. 1968 (136)	ODIN *	ja	20	—	0,76 **	—
Tomasz, Buchenstock (1968) (41)	SRID	?	18	—	6,3	—
Brandtzaeg et al. 1970 (12)	SRID	ja	9	0,036	3,95 **	0,043
Abdou et al. 1973 (1)	SRID	nein	?	—	11,345 **	—
Dolby 1978 (75)	?	?	?	—	11,96	—
Khazanova 1977 (73)	?	?	?	20,4	12,3	0,0
eigene Ergebnisse ***	LN *	nein	30	< 0,15	20,074	0,505
Abdou et al. 1973 (1)	?	nein	?	—	9,45 **	—
Lenner et al. 1979 (91)	SRID	ja	?	—	5,9	—
eigene Ergebnisse	LN	nein	9	< 0,16	9,564	0,323
Abdou et al. 1973 (1)	?	nein	?	—	10,25 **	—
Lenner et al. 1979 (91)	SRID	ja	?	—	13,3	—
Lenner et al. 1969 (85)	SRID	ja	?	—	14,4 **	—
Khazanova 1977 (73)	?	?	40	20,1	12,9	0,04
eigene Ergebnisse ***	LN	nein	19	< 0,16	11,564	1,207

* SRID = single radial immunodiffusion; EID = Elektromunodiffusion; ODIN = Ouchterlony double immunodiffusion
** berechnet aus konzentrierten Speichel
*** 8-Uhr-Nüchternwerte

Normal-
personen

Patienten mit
Morbus Behçet

Patienten mit
rezidivierenden
bengner
Aphtosis

ODIN = Ouchterlony double
LN = Laserephelometrie

Stellt die Bestimmung der IgA-Konzentration im Serum mit Hilfe der Laser-Nephelometrie keine Schwierigkeit dar, so muß für die IgA-Konzentrationsbestimmung im Speichel beachtet werden, daß es sich in Körpersekreten um eine Mischung von 7S-IgA, 11S-IgA und größeren Polymeren handelt, so daß eine genaue Bestimmung des Gesamt-IgA-Gehaltes nur schwer möglich ist (40). Wie wir aus Arbeiten von BRANDTZAEG wissen (12,14), enthalten Körpersekrete einen beachtlichen Anteil an freier "sekretorischer Komponente" (SC), die an der Präzipitation bei der MANCINI-Technik teilnimmt. Über ihren Einfluß auf die Bestimmung mittels Laser-Nephelometrie (LN) ist uns zwar nichts bekannt, doch darf angenommen werden, daß es auch hier zu Präzipitatbildungen zwischen Antigen und freier sekretorischer Komponente kommt, was zu einer Verfälschung im Sinne einer zu hohen Konzentrationsangabe führen kann.

Die Speichelkonzentrationen an IgG und IgM wurden jeweils mitbestimmt, da über ihr Verhalten bei diesen Patientengruppen bisher nur wenig bekannt ist. Nur einzelne Arbeiten befassen sich mit diesem Immunglobulinen. (12,22,73,140). Bisher ist nichts darüber bekannt, ob IgG als sekretorisches Immunglobulin im Parotisspeichel vorkommt, im Gegensatz zum IgM, das in Arbeiten von BRANDTZAEG (14) in 60-70% auf oraler Mukosa mit SC verbunden gefunden wurde und somit von einem "sekretorischen IgM" gesprochen werden kann. Überraschenderweise war bei den eigenen Patienten mit RBA die IgM-Konzentration stets im Normbereich jedoch im Vergleich zum Normalkollektiv leicht erhöht im Falle des Parotisspeichels, leicht erniedrigt im Falle des Serum-IgM.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß in keinem Fall der untersuchten Patienten ein akuter Schub der Krankheit (MB) vorgelegen hat. Lediglich bei der RBA-Gruppe fanden sich vereinzelt Aphthen in der Mundhöhle. Es wurde dabei besonderer Wert darauf gelegt, daß keine Aphthe in die Öffnung des intraoralen Sammelgefäßes mit eingeschlossen wurde, was durch entzündliches Exsudat zu einer fälschlichen Erhöhung der Immunglobulinkonzentrationen im Speichel hätte führen müssen. Aus demselben Grund wurde blutiger Speichel, wenn er überhaupt gesammelt wurde, unbedingt verworfen.

In der vorliegenden Arbeit wurde selektiver Parotisspeichel gesammelt und untersucht, da die Untersuchung des Gesamtspeichels zusätzliche Probleme aufwirft. So werden bei Gesamtspeichelbestimmungen die Exsudate der Mundhöhle mitgemessen, die schon bei kleinen Verletzungen, Aphthen, infizierten Kauleisten oder bei Parodontose und Karies (82) durch Transsudation zu erhöhten Immunglobulinkonzentrationen führen müssen.

Zwar ist es wünschenswert, besonders Patienten mit MB im akuten Schub auf Speichelimmunglobuline zu untersuchen, jedoch stellen frische orale Aphthen wegen der erheblichen Belästigung des Patienten durch die äußerst schmerzhaften Schleimhautläsionen, eine Kontraindikation für die Anwendung intraoraler Sammelgefäße dar und verfälschen zudem die Ergebnisse durch entzündliche Exsudate.

Zusammenfassend läßt sich sagen: ein charakteristischer Biorhythmus konnte außer beim Speichelfluß bei keinem der untersuchten Kollektive, einschließlich der Kontrollgruppen weder im Speichel noch im Serum sicher eruiert werden. Auch im Falle des Speichelflusses erreicht das gefundene Minimum um 2 Uhr wegen der hohen Standardabweichungen kein Signifikanzniveau, jedoch ist dieser Parameter bei MB und RBA-Patienten im Mittel höher als in der Kontrollgruppe. Die Immunglobulinkonzentrationen im Serum lagen bei allen untersuchten Gruppen im Normbereich. Die Immunglobulinkonzentrationen im Speichel (IgA und IgM) unterschieden sich bei Patienten mit MB und RBA hingegen nicht signifikant von der Kontrollgruppe, waren aber in allen Proben nachweisbar. Ebenso verhielt es sich mit den entsprechenden, rechnerisch ermittelten Sekretionsraten.

Die Mittelwerte der IgA-Konzentrationen im Speichel sind für die MB- und RBA-Gruppe niedriger als für die Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis entspricht Angaben von LEHNER (91). Die IgA-Konzentrationen im Serum sind bei RBA niedriger, bei MB etwas höher als in der Kontrollgruppe. Letzteres entspricht ebenfalls Angaben in der Literatur (20,85). Ferner ist bei der RBA-Gruppe eine Erniedrigung der IgM-Konzentration gegenüber den Normalpersonen zu erkennen, obwohl auch hierbei kein ausreichendes Signifikanzniveau erreicht wird.

Die Diskussion um die Immunpathogenese des MB und der rezidivierenden benignen Aphthosis ist noch nicht abgeschlossen. Die widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur besonders bei MB sind teilweise auf die mangelnde Auswahl des Patientenkollektivs zurückzuführen, so daß die von LEHNER getroffene Einteilung des MB in verschiedene Typen (muko-cutaner, arthritischer, neurologischer und ophthalmologischer Typ) bei entsprechend großem Kollektiv von Bedeutung ist und zu signifikanteren Ergebnissen führt (91).

8. Zusammenfassung

Bei 30 Kontrollpersonen (19 männliche, 11 weibliche), 19 Patienten mit RBA (10 männliche, 9 weibliche), sowie 9 Patienten mit MB (5 männliche, 4 weibliche) wurden während 24 Stunden alle 6 Stunden mit einem intraoralen Sammelgefäß Speichelproben aus unstimuliertem, selektiven Parotisspeichel und gleichzeitig Venenblut entnommen. Serum und Speichel wurden laser nephelometrisch auf ihre Konzentrationen an IgG, IgA und IgM untersucht. Ferner wurden der Speichelfluß (ul/min) sowie die Immunglobulinsekretion (ug/min) der Parotis berechnet.

Folgende Fragestellung ging in die vorliegende Arbeit ein:

1. Besteht bei Patienten mit MB und/oder RBA im Vergleich zu Normalpersonen ein Mangel oder Fehlen eines Immunglobulins der Klassen IgG, IgA oder IgM.
2. Lassen sich biorhythmische Schwankungen der Immunglobulinkonzentrationen, des Speichelflusses oder der Immunglobulinsekretion graphisch und statistisch verifizieren, bzw. sind sie bei Patienten mit RBA und/oder MB verändert.

Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

Alle Meßwerte im Speichel und Serum lagen im Normbereich. Außer im Falle des Speichel-IgG, dessen Konzentration in allen Kollektiven stets unterhalb der Meßgrenze von 0,16 mg/dl lag, konnten weder bei MB noch bei RBA, Mangel oder Fehlen eines Immunglobulins festgestellt werden. Trotzdem lassen sich zu den einzelnen Meßzeitpunkten im Mittelwert Tendenzen im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung gegenüber dem Normalkollektiv beobachten.

Tab. 23

Zusammenfassung der Ergebnisse im Speichel

	Kollektiv	n	Gegenüber Kontrolle erhöht (↑) / erniedrigt (↓)	Biorythmus graphisch darstellbar	Maximum	Minimum
Speichelfluß [$\mu\text{L}/\text{min}$]	Kontrolle	30	—	JA ¹⁾	♂ Uhr (43,3 ± 26,8)	♂ Uhr (17,9 ± 11,3)
	RBA	19	↑↑	JA ¹⁾	14 Uhr (53,0 ± 41,0)	2 Uhr (32,1 ± 39,3)
	MB	9	↑↑	JA ¹⁾	14 Uhr (54,7 ± 60,0)	2 Uhr (25,4 ± 45,0)
Ig-A-Konzentration im Speichel [mg/dl]	Kontrolle	30	—	JA ¹⁾	2 Uhr (29,6 ± 27,9)	♂ Uhr (20,7 ± 23,2)
	RBA	19	↑↑	Nein ²⁾	—	—
	MB	9	↑	JA ¹⁾	2 Uhr (33,6 ± 32,5)	♂ Uhr (9,6 ± 5,3)
Ig-M-Konzentration im Speichel [mg/dl]	Kontrolle	30	—	Nein ²⁾	—	—
	RBA	19	↑	Nein ²⁾	—	—
	MB	9	↑	Nein ²⁾	—	—
Ig-A-Sekretion [$\mu\text{g}/\text{min}$]	Kontrolle	30	—	JA ¹⁾	14 Uhr (6,5 ± 6,7)	2 Uhr (4,2 ± 4,4)
	RBA	19	→	JA ¹⁾	20 Uhr (4,5 ± 2,7)	2 Uhr (3,2 ± 4,8)
	MB	9	↑	JA ¹⁾	20 Uhr (6,9 ± 4,0)	♂ Uhr (4,2 ± 3,7)
Ig-M-Sekretion [$\mu\text{g}/\text{min}$]	Kontrolle	30	—	Nein ²⁾	—	—
	RBA	19	↑	Nein ²⁾	—	—
	MB	9	↑	Nein ²⁾	—	—

1) Eine Tagesperiodik ist möglich aber statistisch nicht zu sichern

2) Die Graphik läßt keine deutlichen Schwankungen erkennen

Tab. 24 Zusammenfassung der Ergebnisse im Serum

	kollektiv	n	Gegensitzenkontrolle entw. (+) / normalist.	Biorhythmus grz- fristig darstellbar	Maximum	Minimum
IgG-kon- zentration [mg/dL]	kontrolle	30	→	nein	—	—
	RBA	9	→	nein	—	—
	MB	19	→	nein	—	—
IgA-kon- zentration [mg/dL]	kontrolle	30	—	nein	—	—
	RBA	9	↓ →	nein	—	—
	MB	19	→	nein	—	—
IgM-kon- zentration [mg/dL]	kontrolle	30	—	nein	—	—
	RBA	9	↑↑	nein	—	—
	MB	19	→	nein	—	—

So ist bei Patienten mit RBA der Speichelfluß gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, die IgA-Konzentration innerhalb des Normbereiches erniedrigt, während sich die IgA-Sekretion von der Kontrollgruppe nicht unterscheidet. Die im Normbereich liegenden IgM-Konzentrationen weisen im Tagesverlauf eine leichte Erhöhung gegenüber der Kontrolle auf. Die IgM-Sekretion ist innerhalb des Normbereiches ebenso leicht erhöht, während sich die IgA-Sekretion nicht vom Normalkollektiv unterscheidet.

Im Serum ist die IgA-Konzentration und die IgM-Konzentration innerhalb des Normbereiches jedoch im Mittelwert gegenüber dem Normalkollektiv unsignifikant erniedrigt, während sich die IgG-Konzentration nicht von der Kontrollgruppe unterscheidet. Eine Biorhythmik stellt sich in den gemessenen Serumkonzentrationen nicht dar.

Bei Patienten mit MB ist der Speichelfluß gegenüber dem Normalkollektiv erhöht. IgA- und IgM-Konzentration sowie die IgA-Sekretion im Speichel liegen im Normbereich, sind im Mittelwert jedoch etwas erniedrigt. Die ebenfalls im Normbereich liegende IgM-Sekretion hat einen gegenüber dem Kontrollkollektiv etwas erhöhten Mittelwert. Ebenso verhält sich die IgA-Konzentration im Serum (Tab.23 und 24).

Wegen der großen Standardabweichungen die bei allen gemessenen Kriterien zu verzeichnen war, erreichen die oben genannten Ergebnisse kein ausreichendes Signifikanzniveau.

Die biorhythmischen Speicheluntersuchungen zeigten folgend Verläufe:

Für den Speichelfluß ergibt sich ein Minimum um 2 Uhr nachts, das für alle 3 Kollektive graphisch darstellbar ist. Die Maxima im Tagesverlauf sind jedoch nicht einheitlich. So liegen sie für MB und RBA um 14 Uhr nachmittags, für die Kontrollgruppe aber um 8 Uhr morgens. Bei der IgA-Konzentration im Speichel ergibt sich graphisch für die Kontrollgruppe und die Gruppe der MB-Patienten eine Tagesrhythmik mit einem Minimum um 2 Uhr und einem Maximum um 8 Uhr. Die IgA-Sekretionsraten weisen bei der Kontrolle ein Maximum um 14 Uhr, ein Minimum um 2 Uhr auf, bei den Patienten mit RBA liegt das Maximum jedoch um 20 Uhr, das Minimum um 2 Uhr, bei den Patienten mit MB schließlich erkennt man ein Maximum um 20 Uhr, ein Minimum um 8 Uhr. In den genannten Fällen ist die Möglichkeit einer Tagesperiodik gegeben, läßt sich statistisch aber nicht sichern. (Tab. 23 und 24).

9. Literatur

1. ABDOL, N.J., Schumacher, H.R., Colman, R.W.: Behçet's disease: Possible role of secretory component deficiency, synovial inclusions and fibrinolytic abnormality in the various manifestations of the disease. *J. Lab. Chem.* 91, 409-222 (1978).
2. ADINOLFI, M., Lehner, T.: Acute phase proteins and C9 in patients with Behçet's syndrome and aphthous ulcers. *Clin. exper. Immunol.* 25, 36-29 (1976)
3. ALBERT, E.D., Götze, G.: The major histocompatibility system in man and animals. Springer, Berlin, 1977.
4. ASCHOFF, J.: Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. Cold Spring Harbour, Symp. quant. biol. 25, 11-28 (1960).
- 4a. BARILE, M.F., Graykowski, A.: L-form of bacteria isolated from recurrent aphthous stomatitis lesions. *Oral Surg.* 16, 1395-1402 (1963).
5. BAYS, R.A., Hamerlink, F., Cormane, R.H.: Immunoglobuline bearing lymphocytes and polymorphonuclear leucocytes in recurrent aphthous ulcers in man. *Arch. oral Biol.* 22, 147-152 (1977).
6. BEHÇET, H.: Über rezidivierende, aphthöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Derm. Wochenschr.* 105, 1152-1157 (1937).
7. BERGMANN, K.CH., Wiesner, R.: Einsatz der Laser-Nephelometrie zur quantitativen Bestimmung von IgA, IgM, IgG und anderen Serumproteinen. *Dtsch. Gesundheitsw.* 18, 855-857 (1978).
8. BERLIN, C.: Behçet's disease as multiple symptoms complex: Report of 10 cases. *Arch. Derm.* 82, 73-79 (1960).
9. BIENENSTOCK, J., Tomasi, T.B.: Secretory IgA in normal urine. *J. clin. Invest.* 47, 1162-1171 (1968).
10. BLOBNER, F.: Zur rezidivierenden Hypopyon-Iritis. *Z. Augenh.* 91, 129-139 (1937).
11. BRANDTZAEG, P., Fjellanger, J., Gjeruldsen, S.T.: Immunoglobuline M: Local synthesis and selective secretion in patients with immunoglobuline A deficiency. *Science* 160, 789-791 (1968).
12. BRANDTZAEG, P., Fjellanger, I., Gjeruldsen, S.T.: Human secretory immunoglobulins: I. Salivary secretions from individuals with normal or low levels of serum immunoglobulins. *Scand. J. Haematol. Suppl.* 12 (1970).
13. BRANDTZAEG, P.: Two types of IgA immunocytes in man. *Nature (New Biology)* 243, 142-143 (1973).
14. BRANDTZAEG, P.: Mucosal and glandular distribution of immunoglobuline components: Differential localization of free and bound secretory component in secretory epithelial cells. *J. Immunol.* 112, 1553-1559 (1974).
15. BRANDTZAEG, P.: Synthesis and secretion of secretory immunoglobulins: with special reference to dental disease. *J. dent. Res. Special Issue C* 55, 102-114 (1976).

16. BRANDTZAEG,P.: Human secretory components: IV. Immunoglobuline binding properties. *Immunochem.* 14, 179-188 (1977).
17. BROOKE,R.J.,Sapp,J.P.: Herpetiform ulceration. *Oral Surg.* 42, 182-188 (1976).
18. CHAJEK,T.,Fainaru,M.: Behçet's disease: Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine* 54, 179-196 (1975).
19. CHALLACOMBE,S.J.,Barkhan,P.,Lehner,T.: Haematological features and differentiations of recurrent oral ulceration. *Br.J.oral Surg.* 15, 37-48 (1977).
20. CHAMBERLAINE,M.A.: Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann.Rheum. Dis.* 36, 491-499 (1977).
21. CHODIRKER,W.B.,Tomasi,T.B.: Gammaglobulins: Quantitative relationships in human serum and nonvascular fluids. *Science* 142, 1080-1081 (1963).
22. CLAMAN,H.N.,Merrill,D.A.,Hartley,T.F.: Salivary immunoglobulins: Normal adult values and dissociation between serum and salivary levels. *J.Allergy* 40, 151-159 (1968).
23. COHEN,L.: Etiology, pathogenesis and classification of aphthous stomatitis and Behçet's syndrome. *J.oral Path.* 7, 347-352 (1978).
24. CONNERS,S.,Iranpour,B.,Mills,J.: Alteration in parotid salivary flow in diabetes mellitus. *Oral surg.* 30, 55-59 (1970).
25. COOKE,B.E.D.: The diagnosis of bullous lesions affecting the oral mucosa. *Br.dent.J.* 109 109, 83-96 (1960).
26. COOKE,B.E.D.: Recurrent Mikulcz' aphthae. *Dent.Pract.* 12, 119-124 (1961).
27. COOKE,B.E.D.: Recurrent oral ulceration. *Br.J.Derm.* 81, 159-161 (1969).
28. CRAWFORD,J.M.: Minor salivary glands as a source of secretory Immunoglobuline A in the human oral cavity. *Science* 190, 1206-1208 (1975).
29. CURBY,W.A.: Device for the Collection of human parotid saliva. *J.Lab.Clin.Med.* 41, 493-496 (1953).
30. CURTH,H.O.: Recurrent genito-oral aphthosis and uveitis with hypopyon. *Arch.Derm. Syph.* 54, 179-196 (1946).
31. DAWES,C.: Some characteristics of parotid and submandibular salivary proteins. *Arch.oral Biol.* 10, 269-278 (1965).
32. DAWES,C.,Ong,B.Y.: Circadian rhythmus in the flow rate and proportional contribution of parotid to whole saliva volume in man. *Arch.oral Biol.* 18, 1145-1153 (1973).
33. DAWES,C.,Ong,B.Y.: Circadian rhythmus in the concentration of proteins and the main electrolytes in human unstimulated parotid saliva. *Arch. oral Biol.* 18, 1233-1242 (1973).

34. DAEKINS,M.: Effect of storage temperature on the precipitable protein content and Catalase activity in whole saliva. *J.dent.Rest.* 20, 129-132 (1941).
35. DILSEN,A.N.: Sacro-ilitis and ankylosing spondylitis in Behçet's disease. *Scand. J. Rheum.* 4, 20-23 (1975).
36. DJAWARI,D.: Nicht-infektiöse orale Aphthenerkrankungen. Teil 1: Benigne rezidivierende Aphthosen. *Fortschr.Med.* 35, 1328-1330 (1980).
37. DJAWARI,D., Hornstein,O.P.: Untersuchungen über den zellulären Immunstatus und die Mikrophagenfunktion bei Morbus Behçet. *Z.Hautkr.* 55, 271-292 (1980).
38. DJAWARI,D., Simon,N., Reimer,G., Hornstein,O.P.: Orale Aphthen. *Zahnärztl. Mitteil.* 18, 1054-1058 (1981).
39. DJAWARI,D.: Morbus Behçet. *Dt.Derm.* 3, 262-266 (1981).
40. DOLBY,A.E.: Oral mucosa in health and disease. Blackwell scientific publications, Oxford 1975.
41. DOLBY,A.E.: Recurrent Mikulicz' aphthae: Their relation to the menstrual cycle. *Br.dent.J.* 124, 359-360 (1968).
42. DOLBY,A.E.: Recurrent aphthous ulceration: Effect of sera and peripheral blood lymphocytes upon oral epithelial tissue culture cells. *Immunol.* 17, 709-714 (1969).
43. DOLBY,A.E.: Mikulicz' recurrent aphthae: Histopathological comparison with 2 experimentally induced immunological reactions. *Br.J. Derm.* 83, 674-679 (1970).
44. DOLBY,A.E., Walker,D.M., Slade,M., Allan,C.: HLA-Histocompatibility antigens in recurrent aphthous ulceration. *J. Dent. Res.* 56, 105-107 (1977).
45. DONATSKY,O., Dabelstein,E.: An immunofluorescence study on the humoral immunity to adult human oral mucosa in recurrent aphthous stomatitis. *Acta Allergol.* 29, 308-318 (1974).
46. DONATSKY,O.: Comparison of cellular and humoral immunity against streptococcal and adult man mucosa antigens in relation to exacerbation of recurrent aphthous stomatitis. *Acta Path. Micro. Scand. Sec. C* 84, 270-282 (1976).
47. DONATSKY,O., Dabelstein E.: Deposits of immunoglobulin G and complement C3 in recurrent aphthous stomatitis. *Scand. J. Dent. Res.* 85, 419-425 (1977).
48. DONATSKY,O., Justesen,T., Lind,K., Faber-Vestergard,B.: Microorganisms in recurrent aphthous ulcerations. *Scand.J. Dent.Res.* 85, 426-433 (1977).
49. DORSEY,C.: More observations on relief of aphthous stomatitis on resumption of cigarette smoking. a report of 3 cases. *Calif. Med.* 101, 337-338 (1964).
50. DOUGLAS,R.G., Rossen,R.D., Butler,W.T., Couch,R.B.: Rhinovirus neutralizing antibodies in tears, parotid saliva, nasal secretion and serum. *J. Immunol.* 99, 279-282 (1967).
51. DRISCOLL,E.J., Ship,J.J., Baron,S., Stainbley,H.R., Utz,J.P.: Chronic aphthous stomatitis, herpes labialis and related conditions. *Ann.Int.Med.* 50, 1475-1496 (1959).

52. EPSTEIN,R.S., Cummings,N.A., Sherwood,E.B. Bergsma,D.R.: Psychiatric aspects of Behçet's syndrome. *J. Psychosom. Res.* 14, 161-172 (1970).
53. EVANS,W.V., Jenkins,R.M.: Pulmonary function in Behçet's syndrome. *Scand.J.Resp. Dis.* 60, 314-316 (1979).
54. FANTA,D.,Kokoschka,E.M.: Zum Krankheitsbild der rezidivierenden Aphthen der Mundschleimhaut. *Hautarzt* 28, 67-73 (1977).
55. FEIGENBAUM,A.: Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br.J.Ophth.* 40, 355-357 (1956).
56. FERGUSON,D.B., Fort,A., Elliott,A.L., Potts,A.: Circadian rhythmus in human parotid saliva flow rate and composition. *Arch.oral Biol.* 18, 1155-1173 (1973).
57. FERGUSON,R.: Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. *Br.Med.J.* 1, 11-13 (1976).
58. FERGUSON,M.M., Wray,D., Carmichael,H.A., Russell,R.J., Lee,F.D.: Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *GUT* 21, 223-226 (1980).
59. FRANCIS,T.C., Recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Oral Surg.* 30, 476-487 (1970).
60. FRANCIS,T.C., Oppenheim,J.J.: Impaired lymphocyte stimulation by some streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis and rheumatic heart disease. *J.Clin. Exp. Immunol.* 6, 573-578 (1970).
61. GABL,F., Über das Vorkommen von normalen und pathologischem Immunglobulinen im Speichel. *Wien.Z.Inn.Med.* 47, 66-81 (1966).
62. GORLIN,R.J., Chaudhry,A.P., The oral manifestation of cyclic (periodic) neutropenia. *Arch.Derm.* 82, 344-348 (1967).
63. GRAYKOWSKI,E.A., Barile,M.F., Boyd,L.W., Stanley,H.R.: Recurrent aphthous stomatitis: Clinical, therapeutic, histopathologic and hypersensitivity aspects. *J.Am.Med.Ass.* 196, 637-644 (1966).
64. GRAYKOWSKI,E.A., Hooks,J.J.: Summary of a workshop on recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *JADA* 97, 599-602 (1978).
65. GRIMMER,H.: Die Aphthenkrankheiten (allgemeiner Überblick). *Ulcus vulvae acutum*. 101. Tagung der Vereinigung südwestdeutscher Dermatologen. *Z.Hautkr.* 48, 507-531 (1973).
66. HAIM,S. Sobel,J.D., Friedmann-Birnbaum,R., Lichtig,C.: Histological and direkt immunofluorescence study of cutaneous hyperreactivity in Behçet's disease. *Br.J.Derm.* 95, 631-636 (1976).
67. HAIM,S.: The pathogenesis of lesions in Behçet's syndrome. *Dermatol.* 158, 31-37 (1979).
68. HAWORTH,J.C., Dilling,L.: Concentration of gamma A globulin in serum and nasopharyngeal secretion of infants and children. *J.Lab.Clin.Med.* 67, 922-924 (1966).

69. HONMA,T.: Electron microscopic observation of infiltrating neutrophils in aphthous ulceration in Behcet's disease. *Acta Derm. Ven.* 60, 521-546 (1980).
70. HORNSTEIN,O.P.: Orale Schleimhautaffektionen in "Dermatologie in Praxis und Klinik" von G. Korting (hrsg.), pp.31.1.-31.40, Thieme, Stuttgart 1979.
71. HORNSTEIN,O.P., Djawari,D.: Nicht infektiöse orale Aphthenerkrankungen, Teil 2: Morbus Behcet (Maligne Aphthosis). *Fortschr.Med.* 44, 1742-1747 (1980).
72. KATZENELLENBOGEN,J., Feuermann,E.J.: Beitrag zum Morbus Behçet (Die Bedeutung der spezifischen Hauthyperreaktivität und der Behçetinreaktion). *Hautarzt* 16, 13-18 (1965).
73. KHAZANOVA,V.V.: Immunoglobulins of saliva and blood serum in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Vestn.Adad. Med.Nauk, SSSR* 1, 44-46 (1977).
74. KLUFT,D., Michiels,J.J., Wijngaards,C.: Factual of artificial inhibition of fibrinolysis and the occurrence of venous thrombosis in 3 cases of Behcet's disease. *Scand. J. Haematol.* 25, 423-430 (1980).
75. KORSRUD,F.R., Brandtzaeg,P.: Quantitative immunohistochemistry of immunoglobulins and J-chain producing cells in human parotid and submandibular salivary glands. *Immunol.* 39, 129-142 (1980).
76. KRAUS,F.W., Sirisinha,S.: Gamma Globulin in saliva. *Arch.Oral Biol.* 7, 221-233 (1962).
77. LEHNER,T.: Recurrent aphthous ulceration and autoimmunity. *Lancet* 2, 7370-7373 (1964).
78. LEHNER,T.: Sagebiel,R.W.: Fine structural findings in recurrent oral ulceration. *Br.dent.J.* 121, 454-456 (1966).
79. LEHNER,T.: Stimulation of lymphocytes transformation by tissue homogenates in recurrent oral ulceration. *Immunol.* 13, 159-166 (1967).
80. LEHNER,T.: Behçet's syndrome and auto-immunity. *Br.Med.J.* 1, 465-467 (1967).
81. LEHNER,T.: Auto-immunity and management of recurrent oral ulceration. *Br.Dent.J.* 122, 15-20 (1967).
82. LEHNER,T.: Immunoglobulins in saliva and serum in dental caries. *Lancet* 2, 1294-1296 (1967).
83. LEHNER,T.: Autoimmunity in oral disease with special reference to the recurrent oral ulceration. *Pr.Roy.Soc.Med.* 61, 515-524 (1967).
84. LEHNER,T.: Characterization of mucosal antibody in recurrent aphthous ulceration and Behçet's syndrome. *Arch.Oral Biol.* 14, 843-853 (1969).
85. LEHNER,T.: Immunoglobulin estimation of blood and saliva in recurrent oral ulceration. *Arch.oral Biol.* 14, 351-364 (1969).
86. LEHNER,T.: Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behçet's syndrome: Light, electron and fluorescence microscopy. *J.Path.* 97, 481-494 (1969).

87. LEHNER,T.: Cell mediated immune response in oral disease: A review. *J.Oral Path.* 1, 39-58 (1972).
88. LEHNER,T.: Immunological aspects of recurrent oral ulcers. *Oral surg.* 33, 80-85 (1972).
89. LEHNER,T.: Progress report: Oral ulceration and Behçet's syndrome. *GUT* 18, 491-511 (1977).
90. LEHNER,T., Batchelor,J.R., Challacombe,S.C., Kennedy,L.: An immunogenetic basis for the tissue involvement in Behçet's syndrome. *Immunol.* 37, 895-900 (1979).
91. LEHNER,T., Barnes,C.G., (Eds.): Behçet's syndrome: Clinical and immunological features. Academic Press, London 1979.
92. LEHNER,T., Roitt,J.: Oral manifestations of autoimmunity in "Oral Mucosa in Health and Disease", London 1979.
93. LEMKE,G., Bonse,G.: Beitrag zur Kenntnis der Lungenveränderungen bei der Behçet'schen Krankheit. *Hautarzt* 6, 120-122 (1955).
94. LEVINSKY,R.J., Lehner, T.: Circulating soluble immune complexes in recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *Clin.Exp.Immun.* 32, 193-198 (1978).
95. LUZARDO-BAPTISTA,M.J.: Aspects of the fine structural anatomy of aphthous stomatitis. *Oral Surg.* 39, 239-248 (1975).
96. MACKLER,B.F., Withers,J.A., Woodson,D.L., Coker,E., Herrin,A., Friedmann,L., O'Neill,P.A.: Human gingival lymphocytes: I. Methodology for the isolations of human gingival lymphocytes. *J.Dent.Res.* 58, 1946-1952 (1979).
97. MAIN,D.M.G., Ritchie,G.M.: Cyclic changes in oral smears from young menstruating women. *Br.J.Derm.* 79, 20-30 (1967).
98. MAMO,J.G., Baghdassarian,A.: Behçet's disease. *Arch. Opth.* 71, 4-14 (1964).
99. MATHIS,H., Herrmann,D.: Zur Peradenitis mucosae necrotica recurrens (Sutton). *Dtsch. zahnärztliche Z.* 25, 1154-1163 (1970).
100. McGOVERN,J.P., Smolensky, Reinberg,A.: Chronobiologie methodology for clinical and laboratory investigations of allergy and immunology in "Chronobiology in Allergy and Immunology", pp. 3-16, Charles C. Thomas-Publisher, Springfield 1977.
101. MILLER,M.F., Ram,C.A.: A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population. *Oral Surg.* 43, 532-537 (1977).
102. MILLER,M.F., Garfunkel,A., Ram,C.A., Ship,J.J.: The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. *Oral surg.* 49, 409-412 (1980).
103. NICHOLAS,K.C., Bays,R.A., Lyon,E.D.: Peradenitis mucosae necrotica recurrens. *Oral Surg.* 33, 65-70 (1975).
104. O'DUFFY,J.D., Carney,J.A., Deodhar,Sh.: Behçet's disease: Report of 10 cases, 3 with new manifestations. *Ann.Int.Med.* 75, 561-570 (1971).

105. OHNO,S., Char,D.H., Kimura,S.J., O'Conner,G.R.: Specific histocompatibility antigens associated with Behçet's disease. *AmJ.Ophthalm.* 80, 636-641 (1975).
106. OSHIMA,Y., Shimizu,T., Yokohari,R., Matsumoto,T., Kanok,K., Kagami,T., Nagaya,H.: Clinical studies on Behçet's syndrome. *Ann. Rheum.Dis.* 22, 36-45 (1963).
107. PARDO,A.D., Lamm,M.E., Palut,A.G., Frangione,B.: Secretory component is covalently bound to a single subunit in human secretory IgA. *Molec. Immunol.* 16, 477-482 (1979).
108. RAPIDIS,A.D., Langdon,J.D., Patel,M.F.: Recurrent oral and oculogenital ulcerations (Behçet's syndrome). *Oral Surg.* 41, 457-466 (1976).
109. REINBERG,A., Schuller,E., Delasnerie,N., Clench,J., Helary,M.: Rythmes circadiens et circanniels des leucocytes, proteines totales, immunoglobulines A,G et M. *La nouvelle Pr.Med.* 41, 3819-3823 (1977).
110. ROGERS,R.S., Sams,W.M., Shorter,R.G.: Lymphotoxicity for oral eptelial cells in recurrent aphthous stomatitis and Behçet's syndrome. *Arch.Derm.* 109, 361-363 (1974).
111. ROGERS,R.S.: Recurrent aphthous stomatitis: Clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J.Invest.Derm.* 69, 499-509 (1977).
112. ROITT,I.M., Lehner,T.: Immunology in oral diseases. Blackwell scientific Publications, Oxford 1980.
113. RYTEL,M.W.: Can therapeutic considerations provide clues to the etiology of aphth us stomatitis and Behçet's syndrome. *J.Oral Path.* 7, 372-375 (1978).
114. SAITO,T., Honma,T., Saigo,K., Epidermal Lngerhans' cells after the prick-test for Behçet's disease. *Dermatol.* 161, 152-156 (1980).
115. SALLAY,K.: Le role du traumatism dans la production des aphthes recidivantes. *Acta Stom.Belg.* 67, 273-280 (1970).
116. SALLAY,K.: Transformation of lymphocytes from patients with recurrent aphthae. *Revue d'immunologie* 35, 17-23 (1971).
117. SALLAY,K., kulcsar,G., Dan,P., Nasz,I., Geck,P.: Ätiologie und Prophylaxe der rezidivierenden Aphthen. *Dtsch.zahnärztl. Z.* 30, 570-575 (1975).
118. SALMON,S.E.: IgE globulin in secretions. *Clin.Res.* 18, 135 (1970).
119. SCHAEFER,M.E., Rhodes,M., Prince,Sh., Michalek,S.M., McGhee,J.R.: A plastic intra-oral device for the collection of human parotid saliva. *J.Dent.Res.* 56, 728-733 (1977).
120. SCHELL,H.: Biorhythmik und Epidermidproliferation. *Grosse scripta* 4, Grosse Verlag, Berlin 1978.
121. SCHEVING,L.E.: Circadian fluctuation in plasma preoteins in the rat. *Am. J.Physiol.* 215, 1096-1101 (1968).
122. SCHÜLE,H.: Zur Theorie der Speichelsekretion. *Dtsch.zahnärztl. Z.* 16, 181-185 (1961).

123. SEZER,N.: The isolation of a virus as the cause of Behçet's disease. *Am.J.Ophthalm.* 36, 301-315 (1953).
124. SHIP,J.J., Morris,A.L., Durocher,D.T., Burket,L.W.: Recurrent phthous ulceration and recurrent Herpes labialis in a professional school student population. *Oral Surg.* 13, 1317-1329 (1960).
125. SHIP,J.J., Ashe,W.K., Scherp,H.W.: Recurrent "Fever blisters" and "Canker sore": Test for Herpes simplex and other viruses with mammilian cell cultures. *Arch.Oral Biol.* 3, 117-125 (1961).
126. SHIP,J.J., Morris,A.L., Durocher,R.T., Burket,L.W.: Recurrent aphthous ulcerations and recurrent Herpes labialis in a professional school student population. *Oral Surg.* 14, 30-39 (1961).
127. SHIP,J.J., Merritt, A.D., Stanley,H.R.: Recurrent aphthous ulceration. *Am.J.Med.* 32, 32-43 (1962).
128. SHIP,J.J.: Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J.Dent.Res.* 44, 837-844 (1965).
129. SHIP,J.J.: Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral surg.* 33, 400-406 (1972).
130. SIEBER,A.: Plasmaproteinbestimmung durch Laser-Nephelometrie. *Lab.Blätter (Behring)* 27, 109-118 (1977).
131. SIRICUS,W., Church,R., Kelleher,J.: Recurrent aphthous ulceration of the mouth. A study of the natural history, aetiology and treatment. *Quart.J.Med.* 26, 235-249 (1957).
132. SOBEL,J.D., Haim,S., Obedano,N., Meshulam,T., Merzbach,D.: Polymorphonuclear leucocyte function in Behçet's disease. *J.Clin.Path.* 30, 250-253 (1977).
133. SOBEL,J.D., Haim,S., Shafir,A., Gellei,B.: Cutaneous hyperreactivity in Behçet's disease. *Dermatol.* 146, 350-356 (1973).
134. SÖLTZ-SZÖTS,J.: Zur Immunologie des Morbus Behçet. *Z.Haut- u.Geschl.Kr.* 32, 69-75 (1962).
135. SOUTH,M.A., Cooper,M.D., Wollheim,F.A., Houg,R., Good,R.A.: The IgA-System: I. Studies of the transport and immunochemistry of IgA in the saliva. *J.Exp.Med.* 123, 615-627 (1966).
136. SOUTH,M.A., Cooper,M.D., Wollheim,F.A., Good,R.A.: The IgA-System: II. The clinical significance of IgA deficiency studies in patients with agammaglobulinaemia and Ataxia-teleangiectasia. *Am.J.Med.* 44, 168-178 (1968b).
137. SUTTON,R.L.: Periaparitis mucosa necrotica recurrens. *J.cutan.Dis.* 29, 65-79 (1911).
138. TOMASI,T.B., Larson,L., Challacombe,S., McNabb,P.: Mucosal immunity: The origin and migration patterns of cells in the secretory systems. *J.All.Clin.Immun.* 1, 12-19 (1980).
139. TOMASI,T.B., Grey,T.S.: Structure and function of the Immunoglobuline A. *Progr.All.* 16, 81-185 (1972).

140. TOMASI,T.B., Zigelbaum,S.: The selective occurrence of gamma A1 globulins in certain body fluids. *J.Clin.Invest.* 42, 1552-1560 (1963).
141. TOMASI,T.B., Bienenstock,J.: Secretory immunoglobulins. *Adv.Immun.* 9, 1-96 (1968).
142. TOMASI,T.B.: The immune system of secretions. Prentice Hall Inc., Englewood Cliffs, NJ. 1976.
143. TOURAINE,A.: L'aphthose. Grande aphthose. *Bull.Soc.F. Derm.Syph.* 48, 141-142 (1941).
144. TOURVILLE,D.R., Adler,R.H., Bienenstock,J., Tomasi,T.B.: The human secretory immunoglobulin system: Immunohistochemical localization of IgA, secretory piece and lactoferrin in normal human tissues. *J.Exp.Med.* 129, 411-417 (1969).
145. WILGRAM,G.F.: A possible role of the Merkel cell in aphthous stomatitis. *Oral Surg.* 34, 231-238 (1972).
146. WRAY,D., Ferguson,M.M., Hutcheon,A.W., Dagg,J.H.: Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J.oral Path.* 7, 418-423 (1979).
147. WRAY,D.: Recurrent aphthae: Treatment with vitamin B12, folic acid and iron. *Br.Med.J.* 2, 490-493 (1975).
148. YAZICI,H., Yalcin,T., Pazarli,H., Yalcin,B., Yurdakul,S., Muftuoglu,A.: The combined use of HLA-B5 and the pathergy test as diagnostic markers of Behçet's disease in turkey. *J.Rheumatol.* 7, 206-210 (1980).
149. YUDIS,M.: Nephropathy with Behçet's syndrome. *Arch.Int.Med.* 139, 602-603 (1979).

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof.Dr.med.O.P. Hornstein, der die Durchführung dieser Arbeit an der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen ermöglichte, sowie Herrn Oberarzt Dr.med.D.Djawari für die Themenstellung und für die Zeit die er gefunden hat, mir Ratschläge zu erteilen und Fragen zu beantworten. Besonderer Dank gilt auch Herrn A. Schönberger, der mir bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und ihrer graphischen Darstellung behilflich war, sowie den beiden Laborassistentinnen Fr.I.Geschwendner und Fr.B.Hüsslein, die mich im praktischen Teil meiner Arbeit unterstützten.

Lebenslauf

Am 27.11.1952 wurde ich, Magnus-Thomas G r ä ß e r, als Sohn von Ruth Gräßer geb. Liebender und Dietrich Gräßer in Heidenheim a.d. Brenz geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch wechselte ich auf das Hellensteingymnasium Heidenheim, wo ich im Juni 1972 das Abitur ablegte. Vom Oktober 1972 bis September 1973 absolvierte ich eine Ausbildung zum Krankenpflegehelfer am Bürgerhospital Stuttgart. Im Oktober 1973 trat ich in die Naturwissenschaftlich-Technische Akademie Prof.Dr.Grübler in Isny i.Allgäu ein, wo ich im Oktober 1976 als Dipl.-Ing. (FH) der Fachrichtung "Pharmazeutische Chemie" abschloß. Im November 1976 erfolgte meine Immatrikulation an der Freien Universität Berlin im Fach Humanmedizin. Prüfungen legte ich wie folgt ab: Ärztliche Vorprüfung am 22.3.78, erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 22.3.79. Nach dem Wechsel auf die Friedrich Alexander-Universität Erlangen zum Sommersemester 1979 schloß sich am 20.3.81 der zweite Abschnitt der ärztlichen Prüfung an. Im April 1982 schließlich folgte der schriftliche und mündliche Teil des 3. Abschnittes der ärztlichen Prüfung.

Im Juni 1982 wurde ich zur Ableistung des Grundwehrdienstes als Stabsarzt einberufen. Im Oktober 1982 folgte die Eheschließung mit Claudia Zühlcke.

